

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD-LYON I

Faculté de Médecine Lyon-Sud

Année 1979 - N° 452

*

**INTÉRÊT EN THÉRAPEUTIQUE
DU DOSAGE RADIO-IMMUNOLOGIQUE
DE LA GENTAMYCINE**

**A propos de 640 dosages concernant
42 malades de réanimation**

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD-LYON I
et soutenue publiquement le 26 Novembre 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marielle DEFOUR

née le 27 Mai 1953 à Lyon

UNIVERSITE CLAUDE - BERNARD - LYON I

Faculté de Médecine Lyon - Sud

Année 1979 - N°

*

INTÉRÊT EN THÉRAPEUTIQUE DU DOSAGE RADIO-IMMUNOLOGIQUE DE LA GENTAMYCINE

**A propos de 640 dosages concernant
42 malades de réanimation**

THÈSE

présentée à

l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
et soutenue publiquement le 26 Novembre 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marielle DEFOUR

née le 27 Mai 1953 à Lyon



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université : Professeur GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur ELBAZ

Deuxième Vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième Vice-Président : M. BRULA

- o -

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

- o -

U.E.R. D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Médecine Grange-Blanche : Directeur : Professeur SALLE

Alexis-Carrel : Directeur : Professeur MORNEX

Lyon-Sud : Directeur : Professeur NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (MCA)

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

TECHNIQUE DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur BIZOLLON C.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Professeur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur GUILLET

Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur ph. PICARD

PHYSIQUE : Directeur : Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Professeur WORDE J.F.

INSTITUT UNIVERSITAIRE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : M. VILLE

INSTITUT UNIVERSITAIRE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M. GALLET
Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET Guy

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mlle COMTE-BELLOT

A mes parents

Qu'ils trouvent dans ce travail
le témoignage de mon affection et de
ma reconnaissance.

A ma famille

A mes amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554218_0021

P. 107, page 1

Monsieur le Professeur BERT

Qui nous a initiés à la linguistique et nous a
donné toutes les bases de notre formation.
Nous lui en sommes profondément reconnaissants.

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur BERTOYE

A qui nous témoignons ici de notre profond
respect et de notre entière reconnaissance pour
l'enseignement dont il nous a gratifié depuis un
an dans son service et pour l'honneur qu'il nous
fait en daignant nous juger aujourd'hui.

Monsieur le Professeur BERT

Qui nous a initiés à la linguistique et nous a
donné toutes les bases de notre formation.
Nous lui en sommes profondément reconnaissants.

Monsieur le Professeur BERT

A qui nous témoignons ici de notre profond
respect et de notre entière reconnaissance pour
l'enseignement dont il nous a gratifié depuis un
an dans son service et pour l'honneur qu'il nous
fait en daignant nous juger aujourd'hui.

A nos juges :

- Monsieur le Professeur MORET

Qui nous a initié à la biophysique et devant qui nous sommes flattée de paraître aujourd'hui.

Nous lui en sommes profondément reconnaissante.

- Monsieur le Professeur LAHNECHE

Dont nous avons l'honneur et la bonne fortune d'être l'élève et qui accepte en outre d'être notre juge.

Nous lui en manifestons notre respectueuse gratitude.

- Monsieur le Professeur VINCENT

Dont le soutien bienveillant a aplani nombre de difficultés et dont la présence dans le jury nous honore.

Qu'il en soit remercié.

- Monsieur le Professeur ROBERT

A qui nous exprimons notre haute considération et toute notre gratitude pour avoir autorisé ce travail et en avoir favorisé l'achèvement de ses conseils éclairés.

A Monsieur BARBIER et Collaborateurs

Qui ont mis au point une technique de dosage
de la Gentamycine par méthode radio-immunologique
et qui ont effectué tous les dosages de ce travail.
Nous leur témoignons notre sincère reconnaissance.

A Monsieur DAMIDEAUX et à toute l'équipe du service
du Professeur BERTOYE

Nous les remercions vivement de l'aide apportée
dans l'élaboration de ce travail.

Au personnel des Laboratoires UNILABO

qui a eu la gentillesse de nous aider dans la recherche bibliographique et qui procure au laboratoire de biophysique Lyon-Sud la Gentamycine nécessaire à la préparation des réactifs du dosage radio-immunologique.

<u>Introduction</u>	1
<u>1ère PARTIE : RAPPEL SUR LA GENTAMYCINE</u>	2
I - <u>Présentation de la gentamycine</u>	3
I/ Origine	
II/ Structure	
III/ Propriétés physico-chimiques	
IV/ Classification des aminosides	
V/ Spectre d'action	
VI/ Résistance	
II - <u>Pharmacocinétique de la gentamycine</u>	8
I/ Mode d'administration et posologie	
II/ Distribution dans l'organisme	
III/ Métabolisme	
IV/ Elimination	
III - <u>Toxicité de la gentamycine</u>	20
I/ Néphrotoxicité	
II/ Ototoxicité	
III/ Toxicités autres	
IV/ Conclusion	
<u>2ème PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL</u>	29
I - <u>Protocole de dosage</u>	30
I/ Choix des malades	
II/ Méthode de dosage utilisée :	
la radio-immunologie	
II - <u>Résultats des dosages</u>	39
<u>3ème PARTIE : DISCUSSION</u>	54
I - <u>Comparaison des résultats</u>	
<u>radio-immunologiques et microbiologiques</u>	55
II - <u>Etude pharmacocinétique</u>	56
. La demi-vie sérique	
. La constante d'élimination	
. Etude des pics sériques en fonction	
de la posologie	
III - <u>Etude clinique</u>	65
. Posologie et taux sériques comparés	
chez 42 malades	
- 33 posologies classiques	
- 7 posologies supérieures aux doses	
classiques	
- 2 posologies adaptées suivant les dosages	
- Conclusion	
<u>- CONCLUSIONS</u>	77
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	80

Introduction

En 1963 MARTIN et WEINSTEIN, du laboratoire de Schering Corporation (U.S.A.), découvrirent la Gentamycine.

Dès 1964 la Gentamycine fut utilisée, en France, surtout dans le traitement de quelques affections à germes gram négatif, mais elle ne fut couramment employée en pathologie infectieuse qu'à partir de 1966.

Elle a été l'objet de nombreux travaux permettant de définir sa pharmacocinétique, l'existence d'une ototoxicité, comme pour les autres aminosides, et d'une certaine néphrotoxicité qui est actuellement toujours controversée.

Il existe à présent des méthodes de dosages spécifiques et rapides qui peuvent permettre, en pratique, dans certains cas précis, une surveillance utile des taux sériques.

Depuis le début de l'année, une grande partie des malades hospitalisés dans le service des insuffisants respiratoires du Professeur BERTOYE et traités par la Gentamycine ont eu des dosages sériques de cet antibiotique.

Pour effectuer ces mesures nous avons choisi une technique radio-immunologique qui a l'avantage d'être spécifique, sensible et rapide.

Il nous a paru intéressant après 6 mois d'expérience de reprendre les dossiers de ces malades afin de dégager, à postériori, l'intérêt clinique de ces dosages et de faire une autocritique sur nos habitudes dans le maniement de la Gentamycine.

Première partie

Rappel sur la Gentamycine

La Gentamycine, commercialisée par le Laboratoire UNILABO sous le nom de Gentalline, est un mélange de trois types de gentamycine C : C1 ; C1A ; C2.

C1	R ₁ = H	R ₂ = NH ₂
C1A	R ₁ = CH ₃	R ₂ = NHCH ₃
C2	R ₁ = CH ₃	R ₂ = NH ₂

III - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

- La Gentamycine est un composé organique basique

$$pK = 7,5 \text{ à } 8$$

- Le poids moléculaire est faible :

$$C1 = 477$$

$$C1A = 463$$

$$C2 = 449$$

- Le produit commercialisé est un sulfate de gentamycine, poudre blanche, amorphe, inodore, hydrosoluble, stable à la chaleur et aux variations de pH.

IV - CLASSIFICATION DES AMINOGLUCOSIDES (44)

La Gentamycine est le plus employé des aminoglycosides.

- Aminosides naturels :

Groupe de la streptomycine et ses dérivés

Groupe des désoxystreptamines

- | | |
|-----------------|------------------------------|
| - Néomycine | - Kanamycine |
| - Paronomycine | - Gentamycine |
| - Ribostamycine | - Sisomycine |
| - Butyrosine | - Nebramycine ou Tobramycine |

	G e r m e s	C.M.I.
Cocci gram positif	Staphylococcus aureus	0,12 à 0,25
	Streptocoque A	4 à 8
	D faecalis	4 à 16
	Pneumocoque	3 à 6
Cocci gram négatif	Méningocoque	6 à 12
	Gonocoque	1
Bacilles gram négatif	Escherichia coli	0,25 à 2
	Enterobacter	0,25 à 2
	Klebsiella pneumoniae	0,25 à 4
	Proteus mirabilis	0,25 à 1
	vulgaris	0,25 à 2
	morganii rettgeri	0,25 à 0,5
	Salmonella	0,25 à 5
	Shigella	1 à 2
	Pseudomonas aeruginosa	0,5 à 2
	Acinetobacter glucidolyt.	0,12 à 4
	Acinetobacter calcoaceticus	0,18 à 4

Exemple de C.M.I. d'après DUVAL et SOUSSY

- Aminosides semi-synthétiques :

- Amikacine
- Netilmycine.

V - LE SPECTRE D'ACTION (4-64)

Ce spectre est théorique et ne tient pas compte des résistances acquises.

- La Gentamycine est active sur :

- . les bactéries gram négatif (bacilles et cocci)
- . les staphylocoques (il existe des résistances)

- Elle est inactive sur :

- . les bactéries à métabolisme anaérobie
- . les pneumocoques et streptocoques.

- Les concentrations minimales inhibitrices in vitro (C.M.I.)

(Voir tableau ci-contre)

Définition :

C'est la plus faible concentration d'antibiotique inhibant in vitro la croissance d'un germe.

- Action synergique (27) :

L'association aminosides/béta-lactamines présente une synergie d'action qui est variable suivant le type de germe rencontré.

- Action antagoniste (27) :

L'association de tétracycline ou de chloramphénicol diminue l'activité de la Gentamycine in-vitro.

- Les incompatibilités galéniques (21-27) :

- Les β lactamines, l'amphotéricine β ne doivent pas être mélangées à la gentamycine dans une même perfusion car elles exercent une certaine inactivation des aminosides in vitro.

- Il en est de même pour l'héparine (14-45) qui forme in vitro, avec la gentamycine, des complexes hydrosolubles. Par contre in vivo il faudrait de trop fortes doses d'héparine pour que réapparaisse cette inactivation (20 à 100 UI/ml abaisse la concentration de 10 %). L'héparine ne doit pas être administrée par la même voie d'abord que les aminoglycosides.

- Le polyanethol sulfonate (Icoïde) neutralise in vitro les aminosides.

VI - MECANISME D'ACTION (63-64)

Il a été étudié pour la Tobramycine et on admet qu'il est le même pour tous les aminoglycosides.

Le Gentamycine se fixe au niveau du ribosome 30s des bactéries et perturbe la synthèse des protéines. Elle aurait également une action sur la perméabilité membranaire, la respiration et l'A.D.N. . Mais on ignore encore le mécanisme de cette atteinte.

- Les aminoglycosides sont des antibiotiques bactéricides et leur concentration minimale bactéricide représente environ 3 fois leur concentration minimale inhibitrice en ne tenant pas compte des résistances.

VII - LA RESISTANCE BACTERIENNE (63-64)

Il s'agit surtout d'une résistance acquise plasmidique c'est-à-dire qu'il existe une acquisition génétique de résistance du germe qui est transmissible, se surajoute au chromosome, se réplique indépendamment et est responsable de la synthèse d'enzymes capables d'inactiver les aminoglycosides. C'est une résistance épidémique capable de franchir la barrière d'espèce.

La résistance chromosomique par contre est rare, mais sa fréquence relative par rapport aux autres antibiotiques est plus importante.

II - Pharmacocinétique de la gentamycine

I - MODES D'ADMINISTRATION & POSOLOGIES

1/- Per os (11)

La Gentamycine ne franchit pas la barrière intestinale. Elle a donc été employée dans le traitement de gastro-entérites à *Escherichia coli*, malheureusement elle serait responsable de l'apparition de souches résistantes et de candidose.

- Posologie : 1 mg/kg toutes les 6 heures associées à 1 mg/kg toutes les 12 heures en intra-musculaire.

2/- Voie locale :

a)- La Gentamycine peut être utilisée sous forme d'onguent ou de crème à 1 % dans le traitement de brûlures surinfectées. La réabsorption de la gentamycine est bonne et on retrouverait des taux sériques non négligeables, jusqu'à 1 mg/l.

2 à 5 % de la dose appliquée est retrouvée dans les urines.

Malheureusement, là aussi, l'application locale serait responsable de la sélection de souches résistantes.

Il faut noter également qu'elle est assez allergisante pour la peau.

- b)- L'administration intra-auriculaire ne doit jamais être faite en raison de l'ototoxicité du produit.
- c)- L'administration sous-conjonctivale permettrait d'obtenir une bonne concentration dans l'humeur aqueuse.
- d)- Voie intra-trachéale chez des sujets trachéotomisés : cette voie d'administration a été décrite par KLASTERSKY (33) pour traiter des infections trachéo-bronchiques.
- e)- La voie intrathécale (44) : la gentamycine ne passe pratiquement pas la barrière méningée d'où la nécessité de recourir aux injections intra-rachidiennes en cas d'infection méningée.

- Posologie :

- . soit : 0,5 mg/kg dilué dans une quantité de sérum isotonique identique au volume de L.C.R. soustrait par ponction, toutes les 48 heures.

Les taux restent supérieurs à 10 mg/l au moins pendant 24 h.

- . soit 4 mg toutes les 18 heures pendant 5 à 10 jours.

3/- Voie parentérale :

a)- Intra-musculaire :

C'était jusqu'à présent la voie d'administration préférentielle. Le pic sérique est obtenu 30 mn à 1 heure après une injection de 1 mg/kg, à des taux de 4 à 6 mg/l.

b)- Sous-cutanée (58) :

Elle est peu utilisée en pratique en raison d'une mauvaise tolérance locale.

- Chez l'insuffisant rénal (25-26-38) :

Du fait de la diminution de la vitesse d'élimination de la gentamycine par le rein il faut espacer les injections. Ceci est préférable à la réduction des posologies qui risquerait de donner des taux sériques inférieurs aux C.M.I.

. La posologie peut être adaptée en fonction du degré d'insuffisance rénale [référence : clairance à la créatinine (25)].

	Posologies usuelles par 24 h.	Posologie suivant le degré d'insuffisance rénale			Posol. avec dialyse péritonéale	Posologie avec hémodyalyse
Clairance à la créatinine en ml/mn & s	> 1,33ml/s soit > 80ml/mn	0,83à1,33 soit 50 à 80	0,17à0,83 soit 10 à 50	< 0,17 soit < 10		
Dose de charge	1 mg/kg	"	"	"	"	
Dose d'entretien	1 mg/kg toutes les 8 h	1 mg/kg toutes les 8 h	1 mg/kg toutes les 24 h.	1 mg/kg toutes les 48ou72h	2 mg/kg toutes les 24 h	1mg/kg ap. chaque dialyse

. Posologie en fonction de la période biologique apparente ($T_{1/2}$) de la gentamycine (26) :

	Posologie usuelle	Posologie suivant $T_{1/2}$		Posolog. avec hémodialyse
$T_{1/2}$	2 h.	< 8 h.	> 8 h.	
Dose	3 à 5mg/kg par 24 h	1mg/kg toutes les 3 $T_{1/2}$	0,5mg/kg tout. les $T_{1/2}$	1mg/kg après chaq. dialyse

II - LA DIFFUSION DANS L'ORGANISME

1/- La fixation :

a)- Sur les protéines (27-28) :

Le taux de fixation sur les protéines sériques in vitro est faible. Les chiffres initialement annoncés à 25 % ou 35 % se sont vus ramenés à 2 % pour des concentrations sériques usuelles chez l'homme.

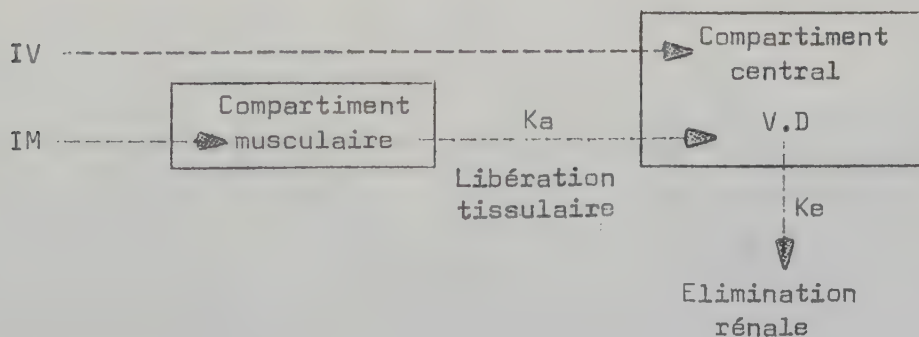
Par contre, la lividomycine et la streptomycine semblent effectivement avoir une fixation non négligeable de 30 à 35 %.

b)- Sur les hématies :

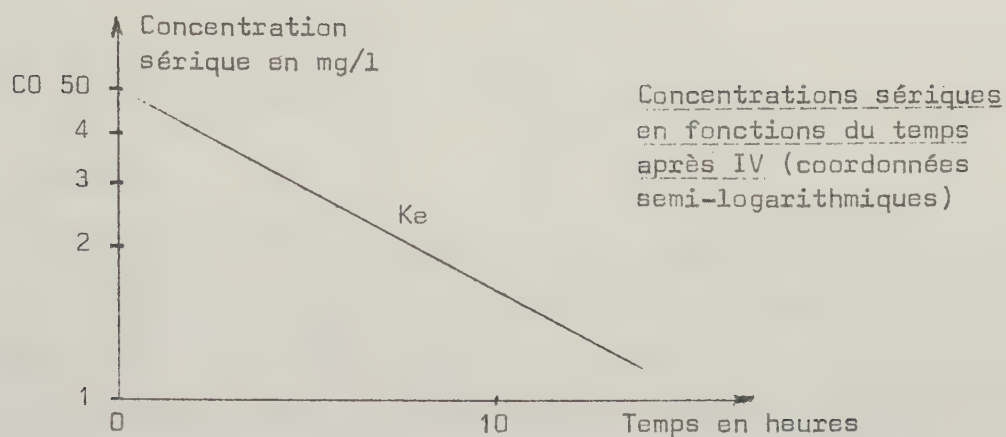
RIFF (48) a noté un abaissement significatif des taux sériques lors d'une augmentation de l'hématocrite de 10 %.

2/- Evolution des taux sériques et étude compartimentale : (46-49)

a)- Modèle à un compartiment ouvert :



* Intravasculaire :



La décroissance se fait suivant une fonction exponentielle du temps

$$C = C_0 e^{-K_e t}$$

C = Concentration sérique au temps t

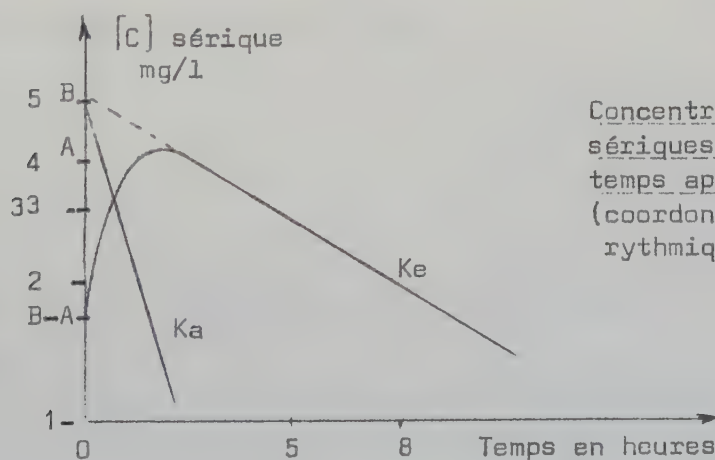
C_0 = Concentration sérique initiale

K_e = Constante d'élimination

* Intra-musculaire :

$$C = B e^{-K_e t} - A e^{-K_a t}$$

K_a = Constante



* Application à la Gentamycine :

- L'étude expérimentale a montré que l'évolution des taux sériques après I.V. ou I.M. était assimilable à une fonction mono-exponentielle décroissante quelques heures après l'injection.

- Paramètres :

- . Période biologique ($T_{1/2}$) : c'est le temps au bout duquel la concentration sérique est réduite de moitié. Elle est indépendante de la valeur de la concentration initiale.
- . Constante d'élimination : c'est la pente de la droite des concentrations sériques.
- . Constante de libération tissulaire : c'est la pente de la droite de libération tissulaire.

- Valeurs retrouvées dans la littérature (56) :

$$T_{1/2} = 1,70 \text{ à } 2,30 \text{ h.}$$

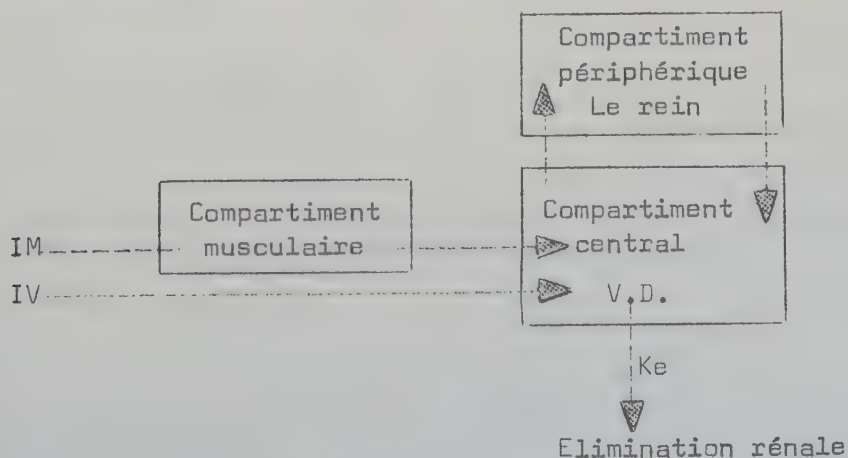
$$K_e = 0,301 \text{ à } 0,408 \text{ h}^{-1}$$

$$V_D = 24 \% \text{ du poids du corps (volume de distribution)}$$

$$\text{Clairance rénale} = 58,5 \text{ ml/mn pour } 1,73 \text{ m}^2$$

Temps de pic pour une I.M. = 0,75 à 1 h. (temps écoulé entre l'injection IM et l'obtention du pic sérique).

b)- Système ouvert à 2 compartiments :



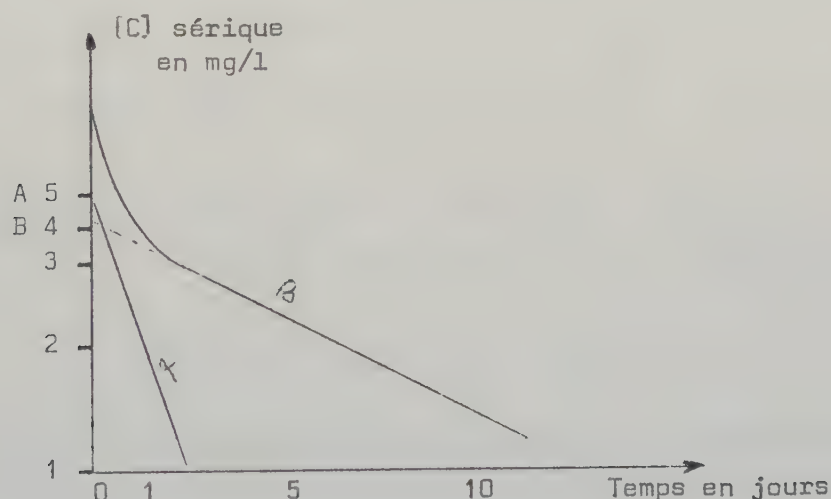
* Application à la Gentamycine :

Des observations cliniques et expérimentales ont révélé l'existence d'un stockage très important de la gentamycine dans la corticale du rein et à un degré moindre dans la médullaire pour des posologies classiques.

La décroissance des taux sériques à l'arrêt d'un traitement ne se fait plus selon une simple monoexponentielle mais suivant une somme de deux exponentielles (53-55).

- Pente α : $T_{1/2}$ brève superposable à celle mesurée par un modèle à un compartiment ouvert
- Pente β : $T_{1/2}$ longue : 112 h. environ. Cette phase serait due à une remise en circulation sanguine de ce qui avait été capté par le rein.

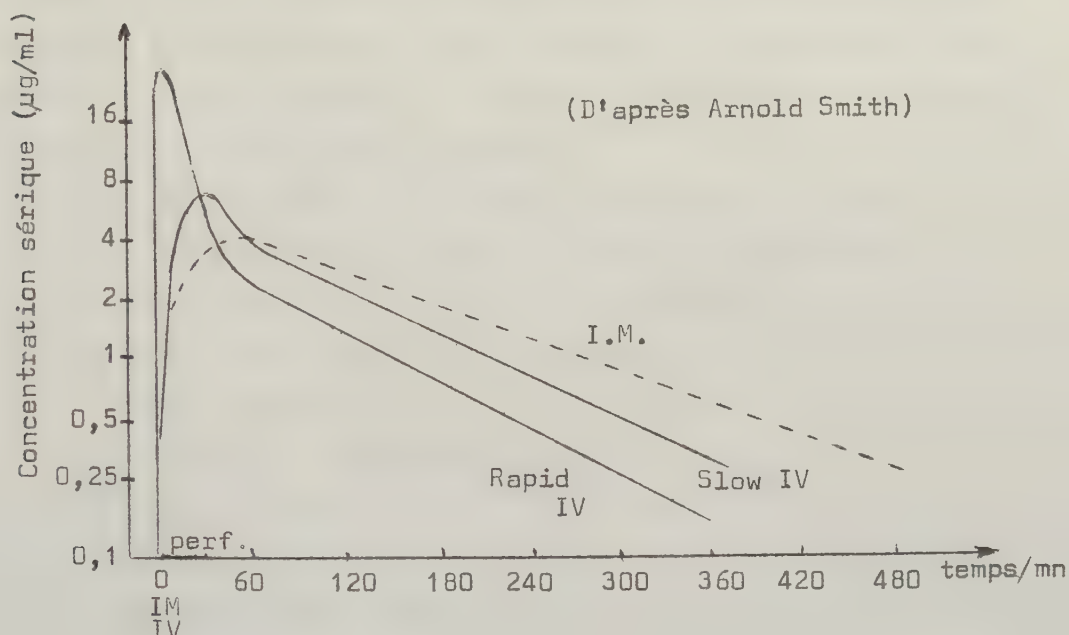
Ces deux phases correspondent bien à un système pharmacocinétique ouvert à deux compartiments.



Décroissance à l'arrêt d'un traitement par la Gentamycine
(coordonnées semi-logarithmiques)

$$C = B e^{-\beta t} + A e^{-\alpha t}$$

- Comparaison des taux sériques obtenus après injections par trois modes différents :



Evolution des taux sériques après :

- | | |
|----------------------|---------|
| - I.V. directe | } 80 mg |
| - Perfusion de 30 mn | |
| - I.M. | |

(d'après ARNOLD SMITH - 3)

Conclusion : La demi-vie est sensiblement la même dans les 3 cas.

L'intraveineuse directe donne des pics toxiques.

Critique : On est surpris d'obtenir des pentes légèrement différentes suivant le mode d'injection chez un même sujet car si sa fonction rénale reste constante pendant la durée de l'expérience, la période biologique doit être identique quel que soit le mode d'injection pour une même posologie.

3/- Diffusion dans les différents organes (6-10-21-47)

Nous ne ferons là qu'une succinte énumération du pourcentage de diffusion dans les tissus, obtenu dans les 5 heures suivant une injection de 1 mg/kg toutes les 8 heures en utilisant des concentrations sériques et tissulaires moyennes

- muscle : diffusion nulle (reste inférieure 0,1 mg/kg)
 - pancréas, cerveau, myocarde, intestin : négligeable
 - valves cardiaques : 28 % des taux sanguins
 - foie et rate : 70 % des taux sériques
 - os dur : médiocre
 - os spongieux : meilleure diffusion
 - poumons : faible
 - os infecté : 55 %
 - sécrétions bronchiques : 30 %
 - peau : bonne
 - liquide synovial : 80 %
 - sang foetal : cordon 50 %
 - liquide amniotique : 80 %, ce qui prouve que l'antibiotique est excrété par le rein foetal
- L'administration chez la femme enceinte doit être proscrite.
- LCR : 3 % si les méninges sont saines
 - : infection des méninges : jusqu'à 10 %
 - le rein

[	14 à 20 fois les pics sériques chez l'homme
20 à 30 fois les pics sériques chez le rat	
 - corticale :

[	14 à 20 fois les pics sériques chez l'homme
20 à 30 fois les pics sériques chez le rat	
 - médullaire : 8 fois les pics sériques chez le rat.

Pour le rein les valeurs sont obtenues après environ 7 jours de traitement.

III - LE METABOLISME

La Gentamycine ne subit aucun métabolisme et est éliminée sous forme active par le rein.

IV - ELIMINATION

1/- Elimination rénale :

C'est la voie principale d'élimination de la gentamycine. Elle se fait par filtration glomérulaire mais il semble exister également un transport transcellulaire bidirectionnel au niveau des tubes contournés proximaux, ce qui expliquerait le stockage dans la corticale (16-20).

En faveur de cette hypothèse on retiendra :

- Une clairance urinaire de la gentamycine inférieure à la clairance urinaire à la créatinine.
- Une pénétration au pôle luminal et accumulation cellulaire visualisées par autoradiographie.
- Une augmentation de l'accumulation intra-cellulaire à partir du pôle basal lorsque la filtration glomérulaire est bloquée par ligature des uretères.

2/- Elimination biliaire (39) :

BLACK retrouverait après une injection de 4 mg/kg/24 h. de gentamycine une concentration biliaire de 1 mg/l, ce qui n'est pas négligeable. MENDELSON fait la même constatation.

3/- Epuration extra-rénale :

- Hémodialyse (30) :

La gentamicine diffuse à travers les membranes artificielles. Le pourcentage d'antibiotique éliminé dépend :

- de la durée de la dialyse et de son but
- du type de membrane utilisé et sa surface
- de la vitesse d'épuration.

On estime qu'en moyenne 50 % de la gentamycine est épurée de l'organisme en 6 à 8 heures.

- Dialyse péritonéale (24-57) :

La gentamycine passe la barrière péritonéale mais sa vitesse de diffusion est variable suivant l'état du péritoine. C'est ainsi qu'un péritoine inflammatoire filtre plus facilement la gentamycine qu'un péritoine sain.

SMITHIVAS a essayé de calculer les clairances péritonéales et les demi-vies sériques de la gentamycine au cours de 28 dialyses.

Résultats : - Péritoine sain :

- . clairance péritonéale = 4,9 ml/mn
- . période sérique = 25,5 h.

- péritoine inflammatoire :

- . la clairance varie de 7,9 ml/mn à 12,4 ml/mn
- . la période varie de 5,3 h. à 15 h.

$\text{Clairance péritonéale} = \frac{\text{Taux dans le liquide de dialyse} \times \text{vitesse de dialyse}}{\text{Taux dans le sérum}}$
--

$\text{Quantité éliminée par unité de temps} = \text{clairance} \times \text{taux sérique}$

Il faut retenir que la quantité de gentamycine éliminée par dialyse péritonéale est assez imprévisible et dépend de l'état du péritoine

Exemple de dossiers réunis lors du symposium de Tunisie en 1973

	Nombre de malades	Dose quotidienne	Durée du traitement en jours	Atteinte rénale Nbre de cas	Taux d'urée (g/l)	Normalisé. après arrêt traitement
ACAR	16	160 à 270 mg	18	1	0,50	oui
BERTOYE	48	480 mg	10	1	0,30	non
BLACK	10	4 mg/kg	9	1		oui
BRAYTON	43	1,5 mg/kg	9	1	1,20	
DANEL	60	1 mg/kg		0		
DUWOOS	47	160 mg	4 à 7	0		
FALCO	131			4		
FROTTIER	51	1 à 3 mg/kg		0		
GOULON	38	160 mg	19	1	0,85	
		240 mg	23	1	1,05	
JANBON	-	240 mg	8	1	0,50	oui
		120 mg	7	1	0,98	oui
		120 mg	13	1	0,88	oui
		120 mg	7	1	0,88	oui
JAO	57	240 à 480 mg	11	1	0,50	
JUNGERS	-	5 mg/kg	17	1		
LINDBERG	25	0,8 à 1,2 mg/kg	7	0		
LOIANNO	11	3,2 mg/kg	7	1		
PECHERE	120	3 mg/kg	30 à 210	0		
STAHL	30	120 mg	15	1		oui
		240 mg		1		oui
SWEEDLER	30	1,1 à 1,2 mg/kg	11	1		
VACHON	216	3 à 4 mg/kg	> 5	14		
VIC DUPONT	19	1 à 4 mg/kg		0		
WILFERT	71	3 mg/kg	11	1	2,16	
		4,8 mg/kg	7	1	0,96	
		3 mg/kg	15	1	0,92	
YOUNG	40	1,5 mg/kg		1		
ZECH	10	160 mg		2		
	1083			40		

Elle donne une pharmacocinétique comparable à celle obtenue après une intra-musculaire.

c)- Intra-veineuse :

- Directe rapide : elle donne des pics sériques beaucoup trop proches de la zone de toxicité pour être employée et son élimination est trop rapide pour espérer obtenir des taux moyens intéressants.

- Perfusion discontinue de 30 mn à 2 h. On l'emploie de plus en plus dans le traitement d'infections graves. Elle permet d'obtenir des taux sériques superposables à ceux mesurés après I.M.

- Perfusion continue sur 24 heures.

Les recherches bibliographiques n'ont pas retrouvé d'exemple de traitement par perfusion continue. Par contre, il a été montré expérimentalement chez la chienne qu'une perfusion continue entraînait une baisse plus importante de la clairance à la créatinine qu'une intra-veineuse directe quotidienne. Cette hypothèse est à vérifier (59).

d)- Posologie usuelle parentérale (27) :

- sujet ayant une fonction rénale normale :

	Nouv. nés 0 à 10 j.	Nourriss. 3s à 18 m.	Enfants	A d u l t e s	
Posologie mg/kg/24 h	4 à 6 mg	4,5 à 6mg	3 à 4,5mg	3 à 5 mg infections systémiques	1 à 2 mg infections urinaires
Intervalle entre I.M.	12 h.	8 h.	8 h.	8 h.	12 h.

(Fonction rénale normale)

III - Toxicité de la gentamycine

I - LA NEPHROTOXICITE

- Généralités :

En 1973, à l'occasion d'un symposium, 2000 dossiers de malades traités par la gentamycine ont été étudiés (9-19).

(Voir tableau ci-contre).

. Résultats :

2,7 % des malades ont présenté une perturbation de leur fonction rénale, sous forme d'une augmentation de l'urée sanguine, imputable à l'antibiotique à l'exclusion, semble-t-il, de facteurs tels que : l'âge, les troubles hydro-électrolytiques, les troubles hémodynamiques, les lésions rénales sous-jacentes, l'infection généralisée responsable d'un hypercatabolisme, l'association à d'autres produits néphrotoxiques.

. Conclusion :

Peut-on avec certitude éliminer l'influence de tous ces facteurs ? La gentamycine est-elle ou non néphrotoxique ?

Il nous a paru instructif de rapporter certains travaux récents susceptibles de nous éclairer sur l'existence controversée de cette néphrotoxicité (20-51).

- Étude de la néphrotoxicité par quelques auteurs :

* Travaux de FABRE et coll. (15-16-17)

. Protocole d'expérimentation in vivo :

Injection de 4 mg/kg de gentamycine par voie intra-péritonéale à des rats.

. Résultats :

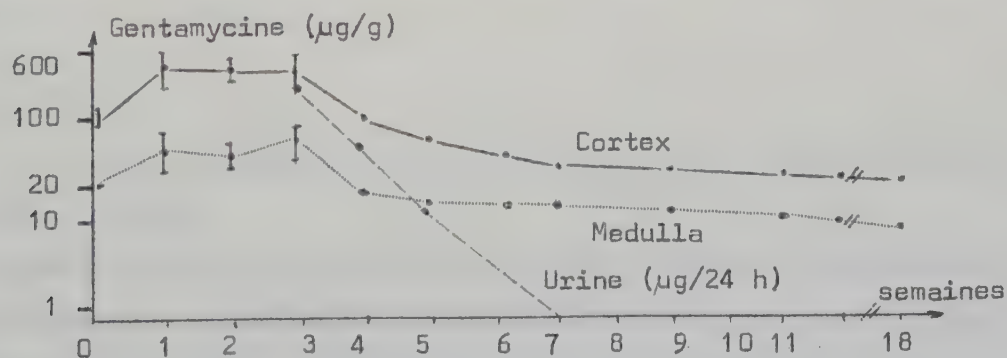
Après une injection, la concentration tissulaire corticale est égale à 20 fois le pic sérique.

Pendant une série d'injection d'une durée de 27 jours, la concentration tissulaire corticale est maximale au 7ème jour et se maintient à des valeurs égales à 50 fois le pic sérique jusqu'à la fin du traitement.

. Conclusion :

Expérimentalement, à des posologies usuelles, le rat présente une accumulation corticale de la gentamycine sans qu'il apparaisse d'altération de la fonction rénale. Pendant toute l'expérimentation, les constantes biologiques rénales ont été normales.

Ces constatations ont également été rapportées par d'autres auteurs (51).



Concentrations corticales, médullaires et urinaires pendant et après un traitement chez le rat (d'après Faure et Coll.)

* Travaux de SCHENTAG (52-53-54-55)

SCHENTAG a étudié 53 malades traités par la gentamycine et ayant une fonction rénale normale au départ du traitement.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés par des dosages sériques et urinaires de l'antibiotique et par simulation sur ordinateur (détermination des concentrations tissulaires corticales).

. Résultats :

39 malades n'ont pas eu de modifications de leur fonction rénale. Leur taux tissulaire corticale représentait 14 fois la valeur du pic sérique.

6 malades ont présenté une diminution de leur clairance à la créatinine associée à une augmentation progressive des taux sériques de gentamycine. Leur concentration tissulaire correspondait à 45 fois la valeur du pic sérique.

8 malades ont présenté une accumulation sérique de la gentamycine sans modification de leur fonction rénale. Les concentrations tissulaires étaient égales à environ 16 fois le pic sérique.

La validité des concentrations tissulaires simulées a pu être vérifiée lors du décès de certains malades révélant une bonne approximation de la réalité.

. Conclusion :

Il existe également une accumulation corticale de la gentamycine chez l'homme.

Les malades présentant une altération de la fonction rénale pendant le traitement à la gentamycine sembleraient avoir des concentrations dans leur cortex rénal supérieures aux concentrations des sujets sans modification rénale.

Mais est-ce la conséquence d'une néphrotoxicité ou la conséquence d'une insuffisance rénale indépendante de la gentamycine favorisant l'accumulation ?

* Travaux de WHELTON (62) :

L'étude des concentrations tissulaires corticales de reins provenant de 13 malades insuffisants rénaux graves traités par gentamycine et ayant subi une néphrectomie montre qu'il n'y a pas d'accumulation dans le cortex rénal.

$$\frac{[C] \text{ cortex}}{[C] \text{ sérique}} = 1 \qquad \text{Pic sérique} = 6,3 \text{ mg/l}$$

- Mécanisme intime de la néphrotoxicité. Etude ultrastructurale :
(20)

. Altération des lysosomes :

Etude in vitro à partir de culture de fibroblastes rénaux. La gentamycine marquée au carbone 14 pénètre dans le fibroblaste et se localise préférentiellement dans les lysosomes.

Etude in vivo chez le rat : on retrouve également de la gentamycine dans les lysosomes du cortex rénal de rats traités par la gentamycine. 48 heures après une injection de 1 mg/kg de poids on assiste à l'apparition d'une transformation des lysosomes en cytogrosomes contenant des corps myéloïdes. Ces cytogrosomes seraient également retrouvés dans le sédiment urinaire de l'homme traité par la gentamycine.

. Altération des mitochondries :

In vitro : les aminosides se fixeraient sur les sites récepteurs des mitochondries et inhiberaient la fonction respiratoire par blocage enzymatique.

. Altération de la membrane tubulaire :

Les aminosides auraient le pouvoir de modifier la fonction de la pompe à sodium des membranes tubulaires.

. Enzymurie :

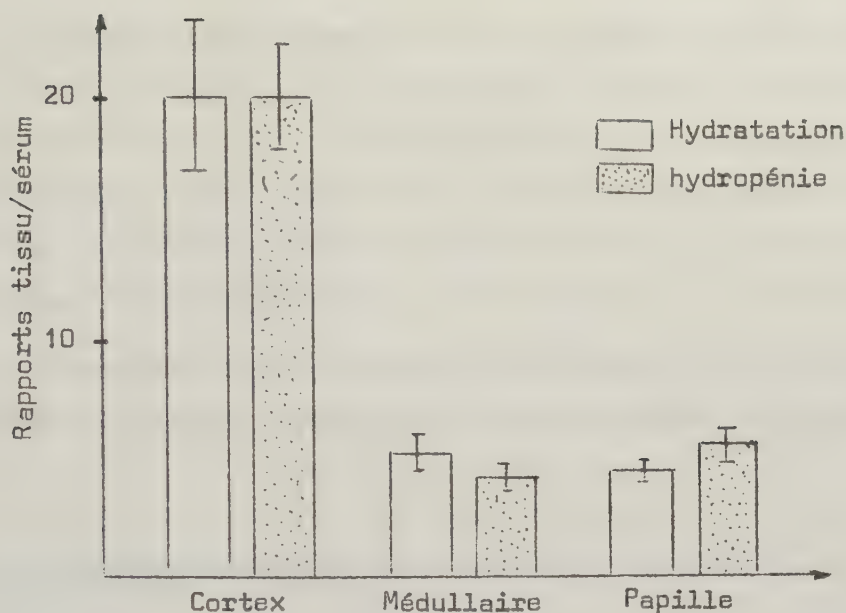
In vivo les taux urinaires des enzymes des lysosomes et de la bordure en brosse augmentent pendant un traitement dans des proportions plus ou moins significatives. Malheureusement cette enzymurie n'est pas assez spécifique pour servir à la prévention de la néphrotoxicité.

. L'effet toxique variable, d'une aminoside à l'autre, semble lié au nombre de fonctions aminées libres portées par les différentes molécules d'antibiotique. Ces fonctions aminées doivent intervenir dans la réabsorption tubulaire et l'accumulation intra-rénale.

- Les associations réputées néphrotoxiques :

. Etat d'hydratation et pH urinaire :

WHELTON n'a pas retrouvé de modification des concentrations tissulaires rénales chez le chien subissant une hyperhydratation ou une déshydratation. Il en est de même lors de l'acidification ou de l'alcalinisation des urines.



(D'après Arch. Intern. Méd. 136, 172, 1976)

- Association avec les céphalosporines (18-35-40) :

La littérature relate plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë lors de l'association de la gentamycine avec la céphalotine et la céphaloridine. Mais il ne faut pas oublier que la céphalotine est par elle-même directement néphrotoxique.

SCHENTAG, FABRE, WHELTON n'ont pas retrouvé d'influence de cette association sur les concentrations corticales de gentamycine, sur les lysosomes, les mitochondries et l'enzymurie.

Donc, il n'existe aucune preuve d'une potentialisation de la néphrotoxicité par l'association gentamycine - céphalosporines.

. Conclusion :

Il semble bien que la gentamycine, dans un petit nombre de cas, soit responsable de troubles rénaux, apparaissant entre le 7ème et le 11ème jour du traitement. Ces lésions régressent pratiquement toujours à l'arrêt du traitement.

Il n'existe pas vraiment de preuve formelle de cette néphrotoxicité pour des posologies usuelles mais une forte présomption depuis la découverte d'accumulation importante de gentamycine dans le cortex rénal. Cette accumulation devient excessive dans certains cas, est-ce là le témoignage d'une néphrotoxicité ? Par contre elle est pratiquement nulle chez les malades atteints de pyélonéphrite.

Le mécanisme intime de cette néphrotoxicité n'est encore qu'hypothèse : atteinte lysosomiale, mitochondriale, membranaire...

II - L'OTOTOXICITE (7-8-13)

Les aminosides sont responsables de toxicité cochléaire et vestibulaire.

- Les atteintes cochléaires :

Elles sont dramatiques car irréversibles et inappareillables. C'est la perception des sons de fréquence 4000 hertz qui disparaît en premier puis, après un temps de latence pendant lequel la lésion continue d'évoluer, c'est le tour des fréquences conversationnelles.

Mécanisme : il semblerait que l'ototoxicité soit due à une atteinte des cellules ciliées de l'organe de Corti, débutant au niveau de la spire basale du limaçon, ce qui explique l'atteinte primitive des sons aigus. Le mécanisme de lésion se ferait comme au niveau de la bactérie par fixation sur le ribosome 30 s.

Des lésions de la strie vasculaire causées par la gentamycine pourraient expliquer une augmentation de sa demi-vie dans les liquides labyrinthiques favorisant l'ototoxicité.

- Les atteintes vestibulaires :

Elles apparaissent en premier mais, en raison de mécanismes compensatoires, passent inaperçues.

On peut les détecter à l'électronystagmographie.

Les séquelles sont moins graves.

Le mécanisme de toxicité est le même que précédemment mais sur les cellules sensorielles cupulaires et maculaires.

. Conclusion : On retiendra

- Que le taux larynthique est proportionnel aux taux sériques de gentamycine.

- Qu'il y a une augmentation des risques en cas d'insuffisance rénale (75 % des surdités surviennent chez un insuffisant rénal).

- Qu'on ignore si des taux sériques moyens élevés sont plus dangereux que des pics élevés de brève durée.

- Que la durée du traitement intervient par addition des lésions dans le temps.

. Prévention de l'ototoxicité :

- Adapter la posologie chez l'insuffisant rénal et le vieillard.

- Ne jamais faire d'instillations auriculaires de gentamycine.

- Ne jamais dépasser des taux de 10 à 12 mg/l.

- Eviter le traitement de longue durée.

- Faire une surveillance audiométrique en cas de risque.

III - AUTRES TOXICITES (26)

- Allergie : on aurait décrit quelques cas d'allergie.

- Toxicité neuromusculaire : elle a été signalée.

IV - CONCLUSION

L'existence d'une toxicité de la gentamycine sur l'oreille et vraisemblablement sur le rein doit rendre très prudente son utilisation.

On considère que les pics sériques ne doivent pas dépasser 10 mg/l et que les taux résiduels doivent rester inférieurs à 2 mg/l.

Les dosages sériques de la gentamycine prennent alors toute leur importance surtout lorsque les malades présentent des troubles métaboliques importants modifiant la pharmacocinétique de l'antibiotique dans l'organisme.

Les résultats de ces dosages devraient permettre de maîtriser la posologie.

Deuxième partie

Travail personnel

I - Protocole de dosage

I - CHOIX DES MALADES

Depuis le 1er Janvier 1979, la majorité des malades hospitalisés dans le service des insuffisants respiratoires du Professeur BERTOYE et traités par la gentamycine ont eu des dosages sériques de cet antibiotique, ceci quels que soient l'âge, l'état rénal, le mode d'injection, le type d'infection, la posologie, l'association ou non d'autres antibiotiques.

- Nombre de dossiers étudiés : 54
- Nombre de dossiers retenus : 42
- 12 dossiers éliminés en raison d'un nombre insuffisant de dosages.

Parmi ces 42 dossiers :

- . Age : de 16 à 78 ans.
- . Infections : il s'agissait essentiellement de malades gravement infectés : méningite, surinfection post-opératoire, septicémie, endocardite infectieuse...
- . Etat rénal : fonction rénale normale ou subnormale au départ du traitement : 27
fonction rénale perturbée : 10
insuffisants rénaux dialysés : 5
- . Mode d'injection : intra-musculaire : 4
perfusion veineuse discontinuée : 37
perfusion continue : 1

Le faible nombre de malades traités par intra-musculaires s'explique par la gravité des maladies rencontrées dans ce service.

* Mode de prélèvement des échantillons pour le dosage sérique :

- Les horaires de prélèvement n'ont pas été très réguliers, mais les heures de prélèvement ont été soigneusement notées.
- Le nombre de dosage a été variable d'un sujet à l'autre, allant de 3 à 60 dosages suivant la gravité de la maladie.
- Le pic sérique est obtenu :
 - . à la fin d'une perfusion veineuse
 - . environ 1 heure après une intra-musculaire.
- On appelle taux résiduel la concentration sérique mesurée avant une nouvelle injection quel que soit l'intervalle de temps entre ces injections.
- Les tableaux résumant les dossiers des malades ne mentionnent pas tous les résultats des dosages effectués mais au moins trois valeurs pour une cinétique plus les pics sériques et les taux résiduels.
- Les valeurs écrites entre guillemets traduisent des concentrations déterminées par extrapolation à partir des courbes cinétiques.

II - METHODE DE DOSAGE UTILISEE : La radio-immunologie

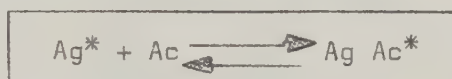
Nous avons choisi une technique de dosage radio-immunologique de la gentamycine mise au point par le laboratoire de biophysique de la Faculté de Médecine Lyon-Sud (5-23).

1/- Principe général du dosage radio-immunologique (37) :

Le principe de dosage repose sur la compétition entre un antigène marqué par un isotope (Ag^*) et le même antigène non marqué (Ag) vis-à-vis de leur anticorps spécifique (Ac).

Cette méthode a été décrite initialement par BERTSON et YALOW en 1959 à propos du dosage de l'insuline.

a)- Réaction antigène marqué/anticorps :



C'est une réaction réversible régie par la loi d'action des masses.

Si les concentrations en antigène marqué et en anticorps sont connues on peut déterminer les constantes d'association et de dissociation K_A et K_D

$$\frac{[AgAc^*]}{[Ag] \times [Ac]} = K_A = \frac{1}{K_D}$$

K_A = constante d'association

K_D = constante de dissociation

b)- Même réaction avec introduction d'un même antigène non marqué ou stable :



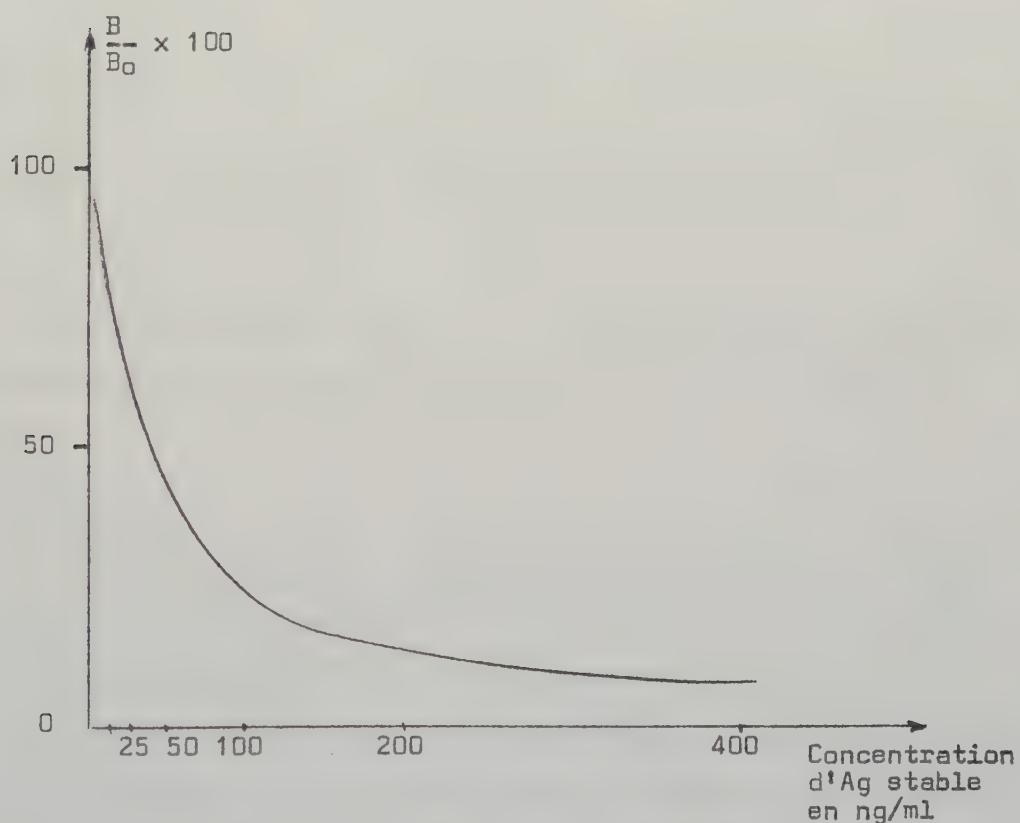
L'introduction d'une quantité inconnue d'antigène stable (Ag) va entraîner une inhibition par compétition de la formation d'immun-complexes radioactifs $AgAc^*$ et une augmentation de l'antigène marqué libre Ag^* .

La comparaison de cette inhibition avec celles obtenues par des concentrations connues croissantes de ce même antigène stable permet de déterminer la concentration inconnue par référence à une courbe d'étalonnage.

La courbe d'étalonnage peut s'exprimer par le rapport $\frac{B}{B_0}$ en fonction de la concentration d'antigène standard.

B = Activité des immuncomplexes radioactifs $AgAc^*$

B_0 = Activité des immuncomplexes radioactifs $AgAc^*$
en l'absence d'antigène stable Ag .



Courbe d'étalonnage

2/- Le dosage radio-immunologique de la gentamycine :

* Les réactifs :

- La gentamycine marquée :

La gentamycine a été marquée à l'iode 125, émetteur de rayonnements α et surtout γ . La période de l'iode est de 60 jours. La gentamycine, ne pouvant pas être directement iodée, a été couplée à une molécule de succinimidyl 3 [4-hydroxyphényl] propionate : T.A.G.I.T. qui sert de lien entre la molécule antibiotique et l'iode.

Cette molécule marquée doit être purifiée, son immunoréactivité et sa stabilité contrôlées.

- Les standards :

Une solution mère est préparée à partir de sulfate de gentamycine à un titre de 400 ng/ml dans un tampon phosphate contenant 5 g/l de serum albumine bovine.

Cette solution est conservée par congélation, sa dilution permet d'obtenir une gamme de 6 standards de 12,5 ng/ml à 400 ng/ml.

- L'anticorps :

Il est nécessaire pour rendre la gentamycine immunogène de la coupler à une molécule de masse molaire élevée : l'albumine bovine, par l'intermédiaire d'un agent de conjugaison.

Ce conjugué est injecté sous forme d'émulsion à des lapins par voie intradermique en multipoints. Après une surveillance de la montée des anticorps on recueille, au bout de 3 mois environ, les serums immuns. Leur affinité pour l'antigène et leur spécificité sont alors contrôlées.

Composé	Pourcentage de réactions croisées (*)
Gentamycine	100
Sisomycine	100 (environ)
Streptomycine	< 0,001
Tobramycine	< 0,001
Kanamycine	< 0,001
Amikacine	< 0,001
Chloramphénicol	< 0,001
Méthicilline	< 0,001
Carbénicilline	< 0,001
Ampicilline	< 0,001
Céphalosporine	< 0,001
Lincomycine	< 0,001
Erythromycine	< 0,001

- La réaction antigène/anticorps :

- On met en présence 100 μ l d'une dilution au 1/50ème de serum à doser avec :

100 μ l d'anticorps

100 μ l de gentamycine marquée

200 μ l de tampon phosphate albumineux

- L'incubation pour obtenir l'équilibre de la réaction est de quelques minutes. Cependant, pour des raisons de reproductibilité le temps d'incubation a été fixé à une heure pour les dosages.

- Méthode de séparation des immuncomplexes :

La séparation des fractions liées des fractions libres est obtenue par précipitation à l'aide de polyéthylène-glycol (P.E.G.).

. Centrifugation pendant 15 mn à 3000 g.

. Aspiration du surnageant contenant les fractions libres.

Comptage de l'activité de chaque tube par un compteur γ , puis réalisation de la courbe standard et détermination des concentrations.

3/- Critique de cette technique :

* Les avantages :

- Sa spécificité :

Il n'existe pas de réaction croisée avec les autres antibiotiques, sauf pour la sisomycine.

(Voir tableau ci-contre).

- Sa reproductibilité :

. Reproductibilité de la courbe standard :

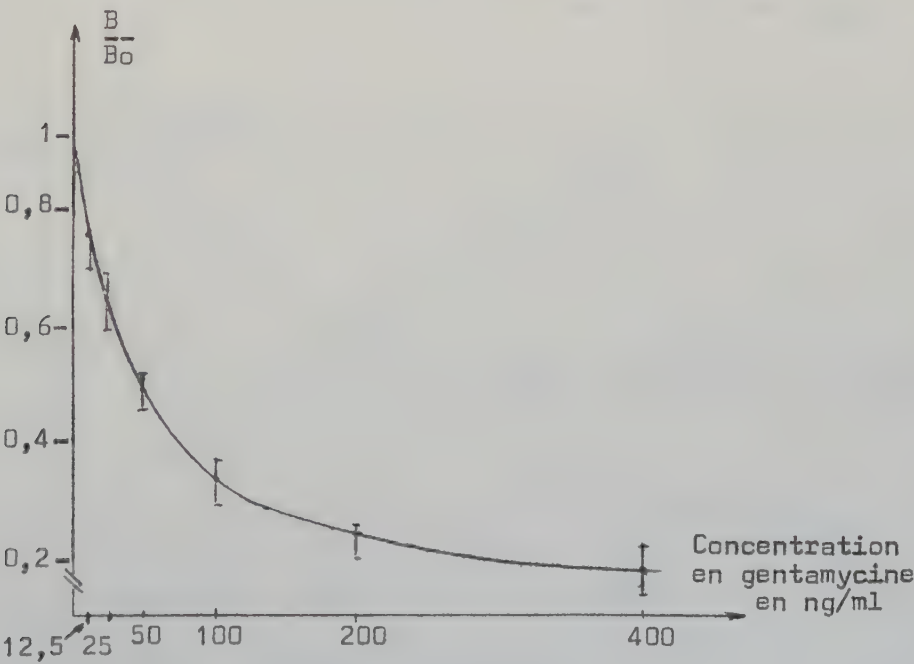
Chaque concentration standard a été mesurée 10 fois .[C] ng/ml

Concentrat. des solutions standards	0	12,5	25	50	100	200	400
n	10	10	10	10	10	10	8
$\frac{B}{B_0}$	1,000	0,753	0,664	0,483	0,333	0,233	0,179
σ_i	0,024	0,023	0,022	0,009	0,017	0,009	0,016
$t \sigma_i$	0,055	0,053	0,051	0,021	0,039	0,021	0,038

σ_i = écart-type

$y_i + t \sigma_i$ = intervalle de confiance au risque 5 %

La courbe ci-dessous représente la courbe standard moyenne et l'intervalle de confiance :



. Conclusion :

Les écarts sont plus importants pour des concentrations inférieures à 25 ng/ml, c'est-à-dire, pour des sérums dilués au 1/50ème, inférieure à 1,2 mg/l. De même, on note une plus grande variabilité pour des taux sériques aux alentours de 5 mg/l et supérieurs à 20 mg/l.

Pour éviter ces fluctuations nous pouvons jouer sur la dilution des sérums, par exemple les prélèvements correspondants aux pics sériques sont systématiquement dosés après une dilution au 1/50 et 1/100.

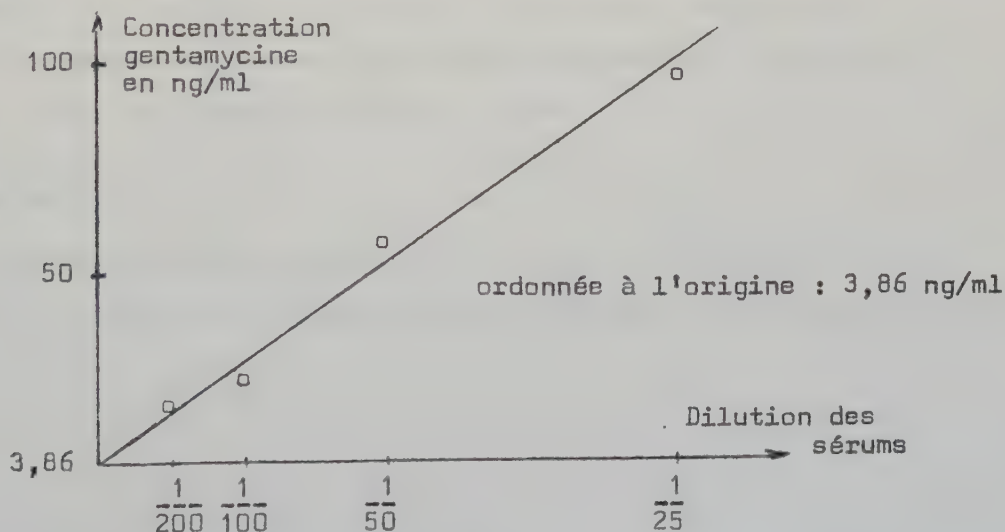
- Reproductibilité d'un dosage :

La répétition en série d'un même dosage donne des résultats satisfaisants avec un écart-type correspondant à 10 % de la moyenne des concentrations obtenues.

Exemple : moyenne = $2,78 \pm 0,29$ mg/l.

- Test de dilution :

Un sérum de malade est dosé après plusieurs dilutions. Le coefficient de corrélation de la droite obtenue est très satisfaisant : $r = 0,994$.



Courbe de dilution

- Test de récupération :

De même, l'addition de doses connues croissantes de gentamycine a un serum titré permet d'obtenir un bon pourcentage de récupération entre la valeur théorique et la concentration mesurée par le dosage (solution initiale titrée à 17,8 ng/ml).

Concentration gentamycine ajoutée (ng/ng)	Concentration théorique en ng/ml	Concentration retrouvée en ng/ml	Pourcentage récupération
12,5	30,3	30,8	101,7
25	42,8	42,5	99,3
50	67,8	70	103,2
100	117,8	125	106,1
200	217,8	235	107,9
300	317,8	325	102,3

. Limite de détection :

La plus petite valeur détectable est de 0,002 mg/l, ce qui correspond pour des serums dilués au 1/50ème à une concentration de 0,1 mg/l.

. Sa rapidité : Le dosage se fait en 3 heures mais, compte tenu de l'équilibre rapide de la réaction antigène/anticorps on doit pouvoir ramener la durée du dosage à environ 1 heure.

. Inconvénients :

L'équipement du laboratoire pour ce type de dosage coûte assez cher mais peut servir à de nombreux autres dosages radio-immunologiques.

II - Résultats des dosages

- Les 42 malades ont été répartis en 4 groupes :

- . Groupe I : Malades traités par intra-musculaire 4
- . Groupe II : Malades traités par perfusions discontinues
et ayant une fonction rénale normale ou sub-
normale. 19
- . Groupe III : Malades traités par perfusions discontinues
et ayant une fonction rénale perturbée au
début du traitement ou apparaissant en cours
de traitement. 14
- . Groupe IV : Malades dialysés traités par perfusions
discontinues. 5

- Abréviations utilisées dans les tableaux et précisions :

mg = milligramme
 Kg = kilogramme
 ml = millilitre
 l = litre
 IM = intra-musculaire
 IV = intra-veineuse
 Urée = exprimée en millimole/litre
 Créat = créatinémie exprimée en micromole/litre
 Ccr = clairance à la créatinine exprimée en ml/seconde

Toutes les concentrations d'antibiotique sont
 exprimées en mg/litre

TR = taux résiduels
 T_1 = temps intermédiaire n° 1
 T_2 = temps intermédiaire n° 2
 Tx = x indique le nombre d'heures écoulées depuis
 le début de la perfusion
 $T_{1/2}$ = période biologique apparente de la gentamycine
 Ke = constante d'élimination
 TTT = durée du traitement
 CMI du germe pour la
 gentamycine = concentration minimale inhibitrice.

Dossier	Age	Taille	Poids	Posologie	Autres antibiot.	C.M.I. des germes	Jours dosage	Urée	Créat.	Cor	Cor/Ccr/1,73m ²	Pic	T ₁₄	T ₁₂	T ₁	T _{1/2}	Ke	Temps de p.c.
LAF.. ♂ ttt 7 j.	16	1,58	37	80 mg ttes 12 h. 4,32 mg/kg/24 h. 2,2 mg/kg/IM	Pénicill. 10 M.	Klebsiell. dans urines	6	3,4	88,4			3,4	T3 1,7	T6 0,7	0,2	Courbes α = 5mn β = 2h30		1h15
LAF.. ♂ ttt 13j.	16	1,58	38	80 mg toutes les 12 h. soit 4,32 mg/kg/24 h. soit 2,2 mg/kg/IM	-	Pyocyanique et Acinetobacter dans les urines	2 3 4 5 6 8 9 10 11 12 13	3,9 4,6 3 3,8 4,5	"68"	"1,03"		5,4 5,7 7,1	T4 4,3 4,2 4,6	T8 2,1 1,9 2,2	1,1 1,1 1,2 1,2 1,4 1,5 1,6 1,6 1,8 1,7 1,7	4h30 0,154 4h30 0,154 4h30 0,154	1h. 1h. 30mn	
MON.. ♀ ttt 5 j.	48	1,55	47	80 mg ttes 12 h. 3,4 mg/kg/24 h. 1,7 mg/kg/IM	-	Cystite	3 4	6,3 6,6	63	1,15	1,39	5,7 4,7	T4 1,3 1,4		0,3 0,3	1h40 2h.	0,415 0,346	1h. 1h.

Groupe I

Dossier	Age	Taille	Poids	Posologie	Autres antibiot.	C.M.I. des germes	Jours dosages	Urée	Créat.	Ccr	Ccr/1,73m ²	Plo	Ti1	Ti2	T R	T _{1/2}	Ke	Temps de pic
MAR.. 0 ttt 21j.	64	1,59	57	80 mg toutes les 8 h. soit 4,2 mg/kg/24 h. soit 1,4 mg/kg/IM	-	Infection urinaire	3	6,3							0,3			
							4	6,6							0,3			
							6	7,2				4,4	T3 3,3	T5 2,1	0,9		3h20	30mn
							7	5,5	70						1			
							8		56	2,85		4,2	3,8	2,6	1,1		3h40	1h.
							11								1,6			
							12								1,4			
							13								1,4			
							14	7,9	88	1,23					1,6			
							15	8,8							1,9			
							16								2,2			
							17	10,4	120						0,9			
							18								2,3			
							19	8							2,3			
							21								2,8			

Dossier	Age	Taille	Poids	Posologie	Durée perif.	Autres antibiot.	C.M.I des germes	Jours dosage	Urée	Créat.	Cor	Cor/ 1,73m ²	Pic	T _{1/2}	T _{1/2}	T _{1/2}	Ke
BOU.. ♂ ttt 23j	20	1,70	60	80 mg ttes 8 h. 4 mg/kg/24 h 1,33 mg/kg/perf. 20mg I.Rachid.	1	Totapen : 8 g Solnicol : 3 g	Protéus Mirabilis E.Coli	4 14 17 18 21	4,2 7,4 5,2 4,2 6,2	56	2,73	2,77	"2,8"	1,8	0,3	0,2 0,2 0,5 0,3 0,2	0,415
DAZ.. ♂ ttt 5 j décès	57		82,5	80 mg ttes 8 h. 2,90 mg/kg/24 h 0,97 mg/kg/perf.	1	Pénic. 24m. Tibéral : 1,5 g		3	6,9	68			"3,2"	2,2	1,4	0,4	0,438
GAO.. ♂ ttt 17j.	24	1,76	61	80 mg ttes 8 h. 4 mg/kg/24 h. 1,3 mg/kg/perf.	1	Pénic. 16m. Tibéral : 1,5	St.doré 0,12-0,25 Klebsiel C, 25 à 4	9	7,1	50	3,28	3,22	"7,4"	1	0,2	0,2	0,761
JAF.. ♂ ttt 12j.	25	1,60	60	60 mg ttes les 8h 3 mg/kg/24 h 1 mg/kg/perf.	1	Pénicil. Flagyl		8	6,3	71			2,9	1	0,2	0,2	0,554
MAM.. ♀	39	1,56	40	40 mg ttes 8 h. 3 mg/kg/24 h 1 mg/kg/perf.				2	145	64	0,64	0,82	"2,3"		1,5	0,3	
LAF.. ♂ ttt 17j	16	1,58	36	80 mg ttes 12 h. 4,44 mg/kg/24 h 2,2 mg/kg/perf.	1		Klebsiel dans urines 0,25 à 4	10 11 13 14 15 16 17	4,9 4,9 6,2 6,1 5,1	48	0,56	0,68	5,3			1,1 1,2 1,3 1,7 1,4 1,6 2	0,143

Dossier	Age	Taille	Poids	Posologie	Durée perfus	Autres antibiot.	C.M.I. des germes	Jour dosage	Urée	Créat	Cor	Cor/ 1,73m	Pic	T11	T12	T8	T1	Ke	
MON.. ♂ Décès ttt 5j.	66	1,80	53	50 mg ttes 8 h. 2,83/kg/24 h. 0,94 mg/kg/perf.	1	Pénic.16 M Tibéral : 1,5g	St.Doré 16 Actino- bact. 4	4	12				3,2	T2 1,7	T6 0,8	T8 0,7	Courbe x 25mn / 5h30		
LAF.. ♂ ttt 12j.	16	1,58	36	80 mg ttes 12 h.	1		Proteus morganii 0,25-0,5	4	10				5,6	T1 5,4	T4 4,1	T1 2,8	6h30	0,106	
LAP.. ♀ ttt 20j.	16	1,58	48	80 mg ttes 12 h. 3,33 mg/kg/24 h. 1,66 mg/kg/perf. 200 mg en perfus. de 24 h. soit 4,2 mg/kg/24 h.	1	Pyopen 24g Pyopen 24g	Pyocian. 0,5	4 6 7 8 11 17 19	4,5 6,8 6,3 7,4 6,2 5,6 9,1	68 74 54 66 64			6,4 4,8	T2 2,7 1,7	T5 0,2 0,6	T8 <0,2 <0,2	50 mn 1h20 Plateau = 0,8 1,1 1 1,2 1	0,831 0,520	
ODO.. ♀ ttt 23j décès	53	1,60	60	80 mg ttes 8 h. 4 mg/kg/24 h 1,33 mg/kg/perf. au pousse sering.		Tibéral = 1,5 g Pyopen	Pyocyanique 0,5	12 13 14 15 16 18 19 23	8,3 14,2 10,1 10,8 8,8 14,5				16" 5,5" 4,2" 4,9 4 6,1 5	T2 5,3 T4 4,4 T4 3,8 6,1	T6 3,2 T5 2,4 T4 2,7 T5 2,2 1,7 1,6 1,9 2,7	T8 2,7 1,4 1,4 1,4 1,3 1 1,5 1,7	5h45 3h30 4h20 3h50 Courbe =7h. Courbe =4h20 Courbe =4h15 Courbe =4h	0,120 0,198 0,1599 0,180 =7h. =4h20 =4h15 =4h	
BIB.. ♀ ttt 10j.	66	1,63	60	80 mg ttes 8 h. 4 mg/kg/24 h. 1,5 mg/kg/perf.	1	Pyostacine Cefoxitine 12 g Flabelline	St.Doré 8mg	5 7 8 9	5,2 5,3 4,4 5,4	86 80				T1 4,1 4,5 6,3 4,2	T2 3,1 3,2 3,6	T5 1,2 1,4 1,9 1,4	T8 0,7 0,7 0,9 0,8	1h50 1h55 1h55 2h15	0,378 0,362 0,362 0,308

Dossier	Age	Taille	Poids	Posologie	Durée perfor.	Autres antibiot.	C.M.I. des germes	Jours dosage	Urée	Créat.	Ccr	Ccr/ 1,73m ²	Plo	Ti ₁	Ti ₂	T ₁	T ₂	Ke
BL... 0 ttt 10j.	55	1,80	70	80 mg ttes 8 h. 3,43 mg/kg/24 h 1,1 mg/kg/perf.	1	Piptram	E.coli 0,25 à 2 St.Doré 0,12 0,25	5 7 8	4 3,6 4	70 84	1,85	1,70	3,4	2,1	0,7	1,8 0,6 1,2 0,8	2h40	0,260
POI... 0 Décès ttt 12j.	44		50	80 mg ttes 8 h. 4,8 mg/kg/24 h. 80 mg ttes 6 h. 6,4 mg/kg/24 h.		Céfoxitine 12 g	Multi- dermes	5 12	6 12,9	37 80	2,26 2,58	2,4	2,4	2,2	1,2	1,8 0,2 2,4	2h20 Courbe	0,297
NER... 0 ttt 8 j.	68		56	80 mg ttes 12 h. 2,85 mg/Kg/24h 1,43 mg/kg/perf.	1	Pénicil. 30 m	St.Doré 16	3 4 6 7	17,8 15,4 12,1 12	64 54 80 108	1,44 1,74 0,58	4,5 5,3 5,2	4,2	4,2	2,9 2,4 1,3	0,9 0,8 0,8 1,3	3h 2h50 2h45	0,231 0,244 0,252
PAS... 0 ttt 8 j.	30	1,60	40	80 mg ttes 8 h. 6 mg/kg/24 h. 2 mg/kg/perf.	1	Céfoxitine 12 g Vancomycine 1,5 g.	St.Doré 8 Acineto bacter 16	2 4 5 6 7 8	11 11,7 4,3 9,8 6,1 9,2	48 28 64 48	1,65 3,07 1,37 1,76	2,08 3,87 1,73 2,22	9,1 6,5	2,8 5,6	1,5 2	0,9 0,7 0,9 <1 <1 0,6	Courbe x 20mn 3 2h15 2h20	5,297
ROS... 0 ttt 5 j.	46		80	80 mg ttes 8 h. 3 mg/kg/24 h. 1 mg/kg/perf.	1	Pénicil. 12 m Tibéral : 1,5		2 3 4 5	13,3 9,5	82 110	0,96		17,5 2,2 2,5 2,4	1,4 1,7 1,9 1,7	0,9 0,6 0,6 0,4	0,3 0,3 0,5 0,2	3h15 2h40 2h15 2h	0,213 0,260 0,308 0,346
SEG... 0 ttt 4 j.	19	1,87	63	80 mg ttes 8 h. 3,8 mg/kg/24 h. 1,2 mg/kg/perf.	1		St.Doré 0,12 à 0,25	1 2 3 4	4,2 3,4 3 5,1	34			6,5 3,3	3,8 0,8	0,9	1,8 0,2 0,3 0,4 0,6	2 h. 2 h.	0,346 0,346

Dossier	Age	Taille	Poids	Posologie	Durée perft.	Autres antibiot.	C.M.I. des germes	Lour dosage	Urée	Créat.	Ccr	Ccr/ 1,73m ²	Ptc	Ti1	Ti2	T R	T _{1/2}	Ke
TAI.. 0 ttt 21j	47	1,78	70	75 mg ttes 8 h. 3,21 mg/kg/24 h 1,07 mg/kg/perf.	1	Traitement. antituber- culeux à partir du J.16	Pycyanique résistant	1	6,4	66	2,87					< 0,2		
								2	6,6	66	2,66					< 0,2		
								3	5,3							< 0,2		
				100 mg ttes 8 h. 4,26 mg/kg/24 h. 1,4 mg/kg/perf.				11		66	2,88	2,65	2,8	1,7	0,6	0,2	1h20	0,520
URB.. 0 ttt 3j.	74		48	70 mg ttes 8 h. 4,38 mg/kg/24 h. 1,45 mg/kg/perf.	2	Pénicil. 8 m.	Klebsiel. 8 mg	10	10	78			3,1	2,3	1,3	0,4	2h20	0,297
								2	8	78			3,9	2,1	1,7	1,5	5h.	0,139
								3	8,3				6;6	4,4	3,1	2,1	3h40	0,189

Groupe II - suite

Dossier	Age	Taille	Poids	Posologie	Durée perf.	Autres antibiot.	C.M.I. des germes	Jour dosage	Urée	Créat.	Car	Ccr/1,73m ²	Plo	T ₁₁	T ₁₂	T ₁₃	Ke
BEL... ♀ ttt 14j.	54	1,63	45	80 mg ttes 12 h	1h	Pénicil. 30 M. Allergie	Escherichia coli 0,25a2mg et autres germes	2	15				T ₁₁ 9,7	T ₁₂ 6,4	T ₁₃ 4,4	T ₁₄ 1,8	Courbe
				3,55 mg/kg/24 h				3	12,3				T ₁₁ 7,8	T ₁₂ 5,7	T ₁₃ 3,6	T ₁₄ 2,1	Courbe
				1,77 mg/kg/perf.				4	9,4	82			T ₁₁ 8,1	T ₁₂ 4	T ₁₃ 2,7	T ₁₄ 1,5	Courbe
								8	13,7	102						1,9	
								9	11,2							2,3	
ENJ... ♂ ttt 20j.	54	1,63	45	80 mg ttes 8 h.				10	7,6	116				6,5		2,1	
								13	12,9				7,2			5,8	
								14	11,8	100						3,4	
				75 mg ttes 8 h				3	10,6				2,4	T ₁₁ 1,1	T ₁₂ 0,8	T ₁₃ 0,5	2h30 0,277
				2,88 mg/kg/24 h				4		110			2,4	T ₁₁ 1,9	T ₁₂ 1,1	T ₁₃ 0,4	2h45 0,252
				90 mg ttes 8 h				5	8,4	84			3,8	T ₁₁ 2,1	T ₁₂ 1,1	T ₁₃ 0,5	2h15 0,308
				3,46 mg/kg/24 h													
				1,15 mg/kg/perf.				6	9,3				4,9	T ₁₁ 3,4	T ₁₂ 2,2	T ₁₃ 1,6	3h45 0,185
								7	16,9	130			3,9	T ₁₁ 2,6	T ₁₂ 1,7	T ₁₃ 1,2	3h30 0,198
				100 mg ttes 8 h				8	10	116			4,6	T ₁₁ 3,2	T ₁₂ 2,2	T ₁₃ 1,5	3h50 0,180
				3,85 mg/kg/24 h		Pénicil. 4 M Tibéral 1,5g Ancotil 4 fl à partir de J6	Multi-germes	10	10,5				5	T ₁₁ 3,4	T ₁₂ 2,8	T ₁₃ 1,7	3h30 0,198
				1,28 mg/kg/perf.				11	9,1	114			5,5	T ₁₁ 3,7	T ₁₂ 2,3	T ₁₃ 1,4	3h30 0,198
								12	8				5	T ₁₁ 4,3	T ₁₂ 2,7	T ₁₃ 2	5h10 0,134
								13	10,9	138			7	T ₁₁ 6,3	T ₁₂ 3,1	T ₁₃ 2,1	4h15 0,163
				280 mg/24 h				19	16,9	226			7,3	T ₁₁ 6,8	T ₁₂ 3,4	T ₁₃ 1,2	8h50 0,078
				80 mg/24 h				20	16,6	159				T ₁₁ 2,8	T ₁₂ 0,8	T ₁₃ 0,3	Courbe/3h30

Dossier	Age	Taille	Poids	Posologie	Durée perf.	Autres antibiot.	C.M.I. des germes	Jour dosage	Urée	Creat.	Ccr	Ccr/1,73m ²	Pic	T ₁₁	T ₁₂	T _R	T _{1/2}	Ke
SAL... ♀	28		45	80 mg ttes 12 h 3,55 mg/kg/24 h 1,8 mg/kg/perf.		Pénicil : 16 M.	Pyocia- nique	1	16,3	78			10,5	1,5	3,5	0,8	2h45	0,252
				70 mg ttes 8 h 4,66 mg/kg/24 h 1,55 mg/kg/perf.			0,5	2	6,6	92			4,8	3,9	1,9	1,1	3h	0,231
				80 mg ttes 8 h 5,33 mg/kg/24 h 1,77 mg/kg/perf.				9	12,8	99	0,93		9,5	6,7	4,9	2,9	4h	0,173
PER... ♂ ttt 12j.	61	1,66	75	80 mg ttes 8 h 3,2 mg/kg/24 h 1,06 mg/kg/perf.	1	Pénic. 6 M Tibéral = 1,5 g	Proteus morganii	5	9,1	103	1,03	0,97	5,4	4,8	3,7	2,9	7h30	0,092
LUB... ♂ ttt 7 j	77		85	80 mg ttes 8 h	1	Pénic. 30M		4	17,3	126			3,5	2,2		1,8	4h55	0,140
				2,82 mg/kg/24 h		Tibér. 1,5g		6					4,2	2,9	2,2	1,4	4h15	0,163
				0,94 mg/kg/perf.				7	7,3	130								
DES... ♂ ttt 11j.	50		95	80 mg ttes 12 h	1	Pénicil. 24 M. Pyostacine 12cp	Pyocyanique Absès du bras Enterobact. 16 strepto. 0,25	3	30	180			6,5	6,2	4,1	2,4	11h30	0,060
				1,58 mg/kg/24 h				4	24							3,1		
				0,85 mg/kg/perf.				5	21,7							3,2		
VAR... ♀ ttt 6 j.	25		37	80 mg ttes 8 h	1	Céfoxitine 12 g	Pyocyan. Acinetob. Klebsiel. prot.morg	2	19,4	132			12,5	8,4		4,3	4h50	0,143
				6,48 mg/kg/24 h				3	18							3,6		
				2,2 mg/kg/perf.				4	18							4,4		
								6	18,6							6,5		

Dossier	Age	Taille	Poids	Posologie	Durée perfus	Autres antibiot.	C.M.I. des germes	Jour dosage	Urée	Créat.	Cor	Ccr/1,73m ²	Plo	T ₁₁	T ₁₂	T _{1R}	T ₂	Ke	
FAV... ♀ ttt 10j	44	1,65	58	80 mg ttes 8 h	30 mn	Pénicill.	St. Doré 0,25 Es. coli 64	3	21,4	74	1,69 0,5		5;	T ₁ 2,2	T ₂ 0,9	0,5	Courbe $\times$ 20mn 33h45		
				4				13	76	0,6						0,7			
				5				12,2	70										
				8				18,2	82	2,2				1,5	0,9	Courbe $\times$ 20mn 34h15			
FAU... ♂ ttt 7 j décès	70	1,56	80	80 mg ttes 8 h.	1	Pénicill. 60 M Tibéral 1,5	Pyocyan. 0,5	2	24,6	145			2,3	T ₃ 1,7	T ₃ 1,4	0,7	5h50 6h05	0,119 0,114	
				6				26,8	184	5,6					3,4				
GUI... ♂ ttt 4 j décès	73	1,75	81	80 mg ttes 12 h	1	Pénicill. 12 M	Klebsiel.	3					T ₁₀ 12,5	T ₂ 9,1	T ₂ 7,4	T ₁₂ 5,4		Courbe 315h30	
				4				38,2						8,2					
LUC... ♀ ttt 3 j décès	26		63	60 mg ttes 12 h	1	Pénicill. 12 M Tibéral 1g		2	40,7	816			2,9"	T ₂ 2,7	T ₂ 1,8	T ₁₂ 1,1	9h	0,077	
				3					712	0,03									
RET... ♂ ttt 2 j décès	64	1,65	70	80 mg ttes 12 h	1	Pénicill. 30 M Tibéral 1g		2	18,4				6,4	T ₃ 5,7	T ₃ 3,9	T ₁₂ 3,2	10h	0,0693	
PED... ♀ ttt 6 j	35	1,48	50	60 mg ttes 12 h	1		Pneumoc. Es. coli	2	19,2	178		0,94	"10"	T ₂ 9	T ₁ 5,7	7h	0,099		
MEL... ♀ ttt 7 j	30	1,63	56	55 mg à 16 h.	45 mn		Es. coli Acinetobacter des urines	1	20,6				"3,2"	T ₁₃ 2,7	T ₉ 1,1	T ₁₃ 0,6	5h	0,138	
				2				19,6		T ₂ 3,4					T ₁₀ 1,3	5h	0,138		
				3				17	92	T ₁₂ 5,4				T ₃ 3,6	T ₁₀ 1,9	5h15	0,132		
				4				19		T ₂ 5					T ₁₀ 2	6h	0,115		
				5				17	64	T ₂ 3,8				T ₈ 2,8	T ₁₀ 1,4	6h15	0,110		

Dossier	Age	Taille	Poids	Posologie	Durée parfus.	Autres antibiotiques	CMI des germes
BRI.. O ttt 12j. Décès	51	1,85	100	100 mg ttes les 24h soit 1 mg/kg après chaque E.E.R. et 1 mg/kg/24h les jours sans EER.		Flabelline 6 Tibéral : 1g	Strep. fa ≥ 16 St. Doré ≤ 0,12
MAT.. ♀ ttt 16 j	65	1,62	60	60 mg ttes les 8 h 3 mg/kg/24 h 1 mg/kg/perfus.	1	Tibéral 1,5 → J9 1g → J17 Pénéc. 45M → J8 Céfoxit. 4g de J9 à J12	Multi- germes
				60 mg à 8h soit 1 mg/kg/24 h			
				60 mg à 8 h.			
				60 mg à 8 h.			
				60 mg en fin EER			
				0 mg			
				60 mg en fin EER			

Groupe IV

Jour dosage	Urée av EER	Créat.	Cor	Cor/ 1,73m ²	Pie	Ti ₁	Ti ₂	Ti ₃ ou T R	C Déb. EER Fin EER	T _{1/2}	Ke
4	34,6	384	0,076	0,058					2,2 1,8=T24		
5	33,3	340							3,2 2,6=T24		
6	30,5	362			"6"	T2=5,9	T9=4,6	T12=4,3	3 =T24	27h	0,025
7	30,2								4,1 3,2=T24		
8 12	31	338 384			8,9			T24=3,6	Pas EER 3,2		
2	5,7	42	0,98	1,03	"3,6"	T2=2,6		T8=0,4		2h15	0,308
3	12,2	98			"3,1"	T2=3	T6=2,7	T8=2,6		27h	0,025
7	28,9	118	1,14					T8=3,4			
8	26,9	86						T8=2,7			
11	36,3	318	0,029	0,03				T24=5,4	1 EER 19→23h		
12	19										
13	30	394	0,026	0,027	"9,2"	T9=8		T24=5,7		43h	0,016
14	34	446				T26=6,1			6,1=T26 4 =T30		
15	25					T21=6,3					
16	32					T30=5,1			5,1=T30 3 =T36		
17	25					T22=5,2					

Groupe IV

Dossier	Age	Taille	Poids	Posologie	Durée perfus.	Autres antibiotiques	CMI des germes
MEL... ♀ ttt 16 j	30	1,63	60	60 mg à 23 h. T0 0 mg			
				0		Céfoxitine 2g de J3 à J16	
				0		Tibéral : 1,5g de J5 à J16	Pyocyanique 16
				60 mg à 1h30 T74 après une EER de 4 h	1		
				60 mg à 16h. T=37 après EER de 4 h.	1		
				0			Candida Albicans
				60 mg à 16h. T=49	30mn		
				60 mg à 17h. T24 après EER de 4 h.	1		
				0mg			
				60 mg à 11h. T42	1		
				60 mg à 14h45 T29 après EER	30mn		
				0 mg			
				0 mg			
				40 mg à 18h. T76	30mn		
				60 mg à 15h. T21 après EER			
				40 mg à 15h. T25	30mn		

Groupe IV - suite

Jours dosage	Urée	Créat.	Ccr	Ccr 1,73 m ²	C au Temps Tx				EER Début Fin	T $\frac{1}{2}$	Ke
1 2	30	404	0,043	0,045							
3	38	540			T41=2,9						
4	40	578			T57=2,6	T65=2,4			T70	90h	0,007
5	30				TR =1,6	Pic"5,4"	T6 =4,8		T74=1,6	31	0,022
6	38	736			T30=2,9	TR =2,2	Pic=7	T5=5,3	T33 T37=2,2		
7	30	555			T16=4	T29=2,8				28	0,025
8	31				T41=2,2	TR =2,1	Pic=6	T7=4,8			
9	37				T16=3,8	Pic=7	T3 =5,5		T20=3,7 T24= ?	28	0,025
10	25,5	540	0,09	0,094	T15=3,8	T27=3				26	0,027
11	26,5	560	0,10	0,104	T39=1,8	Pic=4,9	T9 =3,9				
12	30	624	0,09		T21=3	Pic=7,8	T6 =5,1		T25 T29	25	0,088
13	25,5	526			T18=3,8						
14	28	606									
15	22	693			T72=1,9		Pic="4,2" T2=4				
16	36				T14=2,8	TR =1,7	Pic=5,4	T6=4	T17 T21=1,7	22	0,031
17		520	0,09		TR =3	T2 =5,6	T4 =5,4	T7=4,6			
18					T15=3	T28=1,3	T40=0,7			17	0,040

Groupe IV -- suite

Dossier	Age	Taille	Poids	Posologie	Durée perfus.	Autres antibiotiques	CMI des germes
AL.. 0 +	31	1,76	53	60 mg ttes les 8 h	30mn	Flubelline 12g	Staphylococ Doré
				idem	1	→ J	
				60 mg à 6 h & 12 h	1	Pyostacyne 3g	
				0 mg			
				60 mg à 8 h			
				60 mg à 14h. T30			
				0			
				0			
				0			
				0			
				40 mg à 17h. T123			
				60 mg à 17h. T24			
				60 mg à 16h. T23			
				70 mg à 13h. T21			
				50 mg à 14h. T25			
				50 mg à 2h. T12 14h. T12	1		
				50 mg à 2h. T12 12h. T10	1		
				50 mg 0h. T12 12h. T12	1		
				50 mg à 6h. T6 13h. T7	1		

Groupe IV - suite

Jours dosage	Urée	Créat.	Ccr	Ccr/ 1,73 m ²	C au temps Tx				EER Début Fin	T _{1/2}	Ke
1	12	102	0,56	0,59	"5,3"	T30=4,9	T4 =3,2	T8 =1,7		4h30	0,154
6	14,5	107	0,61	0,64	"6,1"	T2 =5,2	T5 =3,1	T8 =2		4h15	0,163
11	20	371	0,07	0,073	"12"	T2=11,2					
12	25	521	0,01	0,01		T15=9,6	T22=8		T27	47h	0,014
13	14	420				T2 =7,6			↓ T31		
14	23,5				Pic "11,7"	T2=11,4					
15	30	616	0,01	0,01		T17=9,1	T30=7,1				
16	28	760	0,02	0,02		T42=6,2	T54=5,6			50h	0,015
17	30					T64=5,2	T78=4,2				
18	30	712				T90=3,6	T102=2,9				
19	32,5	740	0,02	0,02	T112=2,3	TR123=2	Pic="44"	T2 =4,1			
20	32	594	0,11	0,115	T14=2,5	TR24=1,9	Pic="52"	T3 = 4,8		21h	0,033
21	30	544	0,18	0,19	T7=3,6	T23=2,4	Pic="34"	T2 = 3,2		21h	0,033
22	30				T8=2,7	TR21=1,7	Pic"5,2"	T2 =4,7			
23	27	464			TR25=2,4	Pic=2,4	T2 =3,9				
24	21				TR12=2,8	T7= 4,7	TR12=3,6	T3 =6,6		15h	0,046
25	16	338	0,30		TR12=4	T6=5,1					
26	14	266	0,24		TR12=3,7	Pic=7,1	T8 =4,5	Pic=5,3		20h	0,035
27	14,5	278	0,24		TR6=3	T2 =3,9		T2 =5,9			
28	13,7	219	0,37		T20=2,7	T28=2,1				Courbe	

Groupe IV - suite

Nom	Age	Poids	Posologie	Durée perp.	Autres antibiot.	CMI du germe	Log dosage	Urée	Créat	C sérique en mg/l	C liquide de dialyse en mg/l
STE... ♀ ttt 20j	45	58	60 mg à 23 h 30	1h.	Pyostac.	Staphyl. doré 0,25	1	27,5	1332	11 h = 2,4	11h = 1,5
		58	60 mg à 19 h 30	"			2	31,5		20 h = 6,5	20h = 1,7
		60	40 mg à 20 h.	↔			3	28,3		8 h = 3,9	8h = 2,3
		56	20 mg à 20 h.				4	26		23h45 = 2,9	23h45=1,2
		53	60 mg à 20 h.	↔			5	20,9		8 h = 4,7	8h = 3
		id	40 mg à 20 h.				6	21,5	1410	20 h = 1,6	20h = 0,89
		id	40 mg à 20 h.	↔			7	18,6		9h45 = 2,32	9h45=2,44
		"	20 mg à 20 h.				8	16,5		8 h = 4,8	
		"	0 mg	↔			9	12,5		20 h = 2,8	20h = 1,15
		"	40 mg				10		1060	8 h = 4,95	8h = 3,44
		"	40 mg à 20 h. 20 mg à 20 h. 20 mg à 20 h. 20 mg à 20 h. 0 20 mg à 20 h. 0 0	↔	11	Staphyl. doré 0,25	12	22,5	1060	8 h = 6,5	8h = 1,8
		13			20,5		20 h = 4,8	20h = 0,7			
		14			18,5		8 h = 5	8h = 1,6			
		15			23,5		20 h = 1,9	20h = 1,4			
		16					8 h = 1,1				
		17					20 h = 2				
		18					8 h = 3,6				
		19					21 h = 3,8	(fin perf.)			
		20					5 h = 4,4				
		21					8 h = 3,4				
		22					20 h = 2,7				
23		20 h = 3,7									
24		8 h = 3,8									
25		8 h = 2,8									
26		20 h = 2,4									
27		8 h = 3,2									
28		20 h = 3,1									
29		8 h = 3									

Troisième partie

Discussion

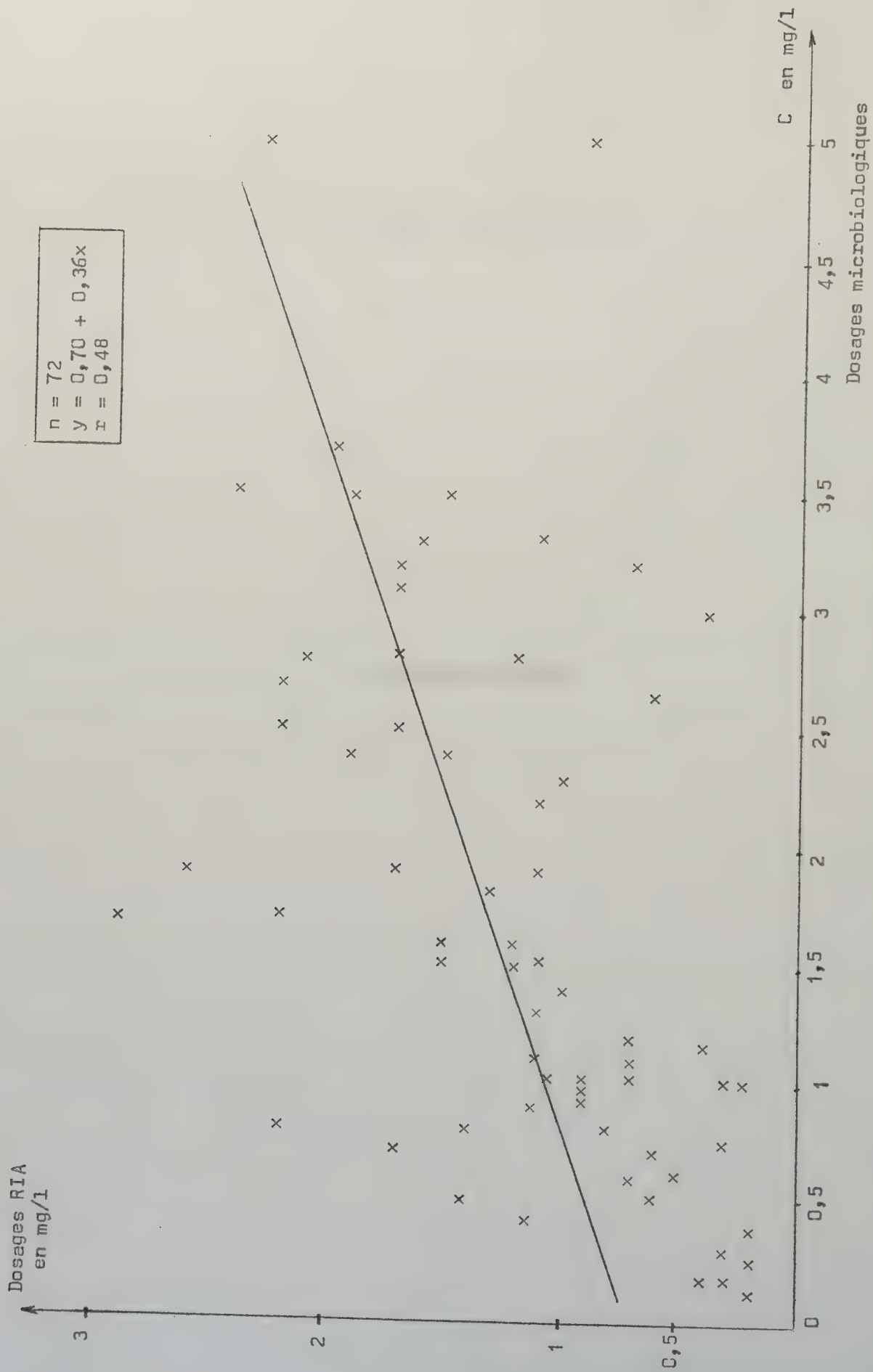


Figure n° 1 : Comparaison des dosages radio-immunologiques de la Gentamycine
aux dosages microbiologiques.

I - Comparaison des résultats radio-immunologiques

72 prélèvements sanguins ont été dosés en parallèle par méthode radio-immunologique et microbiologique. Les résultats obtenus sont représentés sur la figure n° 1. Cette figure montre tout d'abord une grande dispersion des points. Le coefficient de régression de la droite résultante est non significatif $r = 0,48$. Il semble exister par contre une meilleure corrélation entre les points pour des concentrations inférieures à 1,5 mg/l. Au dessus de 1,5 mg/l la dissémination des points est grande et les valeurs microbiologiques sont globalement supérieures aux valeurs radio-immunologiques.

En ce qui concerne la méthode radio-immunologique nous avons vu qu'il existe une plus grande variabilité des résultats pour des concentrations inférieures à 1 mg/l et supérieures à 8 mg/l. Pour éviter ces écarts nous réalisons des dosages à deux dilutions différentes pour toutes concentrations élevées. Chaque dosage est fait en double.

En ce qui concerne la méthode microbiologique il est possible que l'association de gentamycine à plusieurs antibiotiques interfère sur le dosage, surtout si l'on ne prend pas le soin de mentionner au laboratoire l'existence de cette association car il est facile d'inhiber l'effet gênant de ces antibiotiques s'ils sont connus.

II - Etude pharmacocinétique

1/- Période biologique apparente de la gentamycine :

a)- Etude chez les sujets ayant une fonction rénale normale :

On prendra comme critères de normalité de la fonction rénale :

- . urée sanguine inférieure à 10 mmole/l
- . créatinine sanguine inférieure à 110 umole/l chez l'homme
inférieure à 90 umole/l chez la femme
- . clairance à la créatinine supérieure à 1,33 ml/s
pour 1,73 m².

- Moyenne des périodes et écart-type : A partir de 18 cinétiques obtenues par au moins 3 dosages :

- . $T_{\frac{1}{2}} = 2 \text{ h } 18 \text{ mn}$
- . écart-type = 1 h.02
- . valeurs extrêmes = 50 mn
4 h 30

C'est ce que l'on retrouve dans la littérature mais avec un écart-type beaucoup plus grand : 1 h au lieu de 20mn.

- Période biologique en fonction de l'âge :

Pour des sujets ayant une fonction rénale normale on s'aperçoit qu'il existe une grande variation de la valeur de la période biologique. La courbe n° 2 représente la période biologique en fonction de l'âge (voir figure n° 2 page suivante).

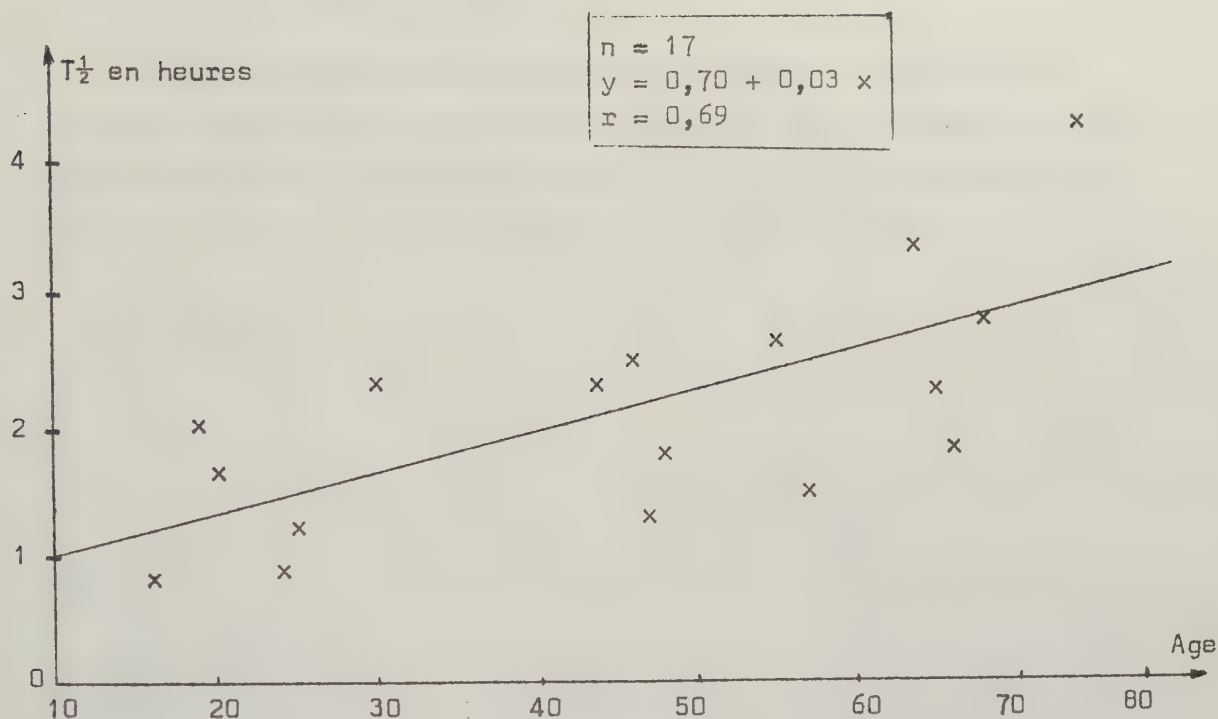


Fig. n° 2 : Période biologique de la gentamycine en fonction de l'âge (malades ayant une fonction rénale normale)

La corrélation n'est pas très bonne mais il est incontestable qu'avec l'âge on assiste à une moins bonne élimination rénale de la gentamycine qui correspond vraisemblablement à une modification de la fonction rénale bien que les constantes biologiques soient toujours satisfaisantes.

b)- Période sérique chez l'insuffisant rénal :

La gentamycine étant essentiellement éliminée par voie rénale on assiste à une diminution de sa vitesse d'élimination lors de l'apparition d'insuffisance rénale.

Nous avons essayé de rechercher une relation entre la demi-vie et différents paramètres rénaux :

Période en fonction de l'urée

Cette étude est représentée par la figure n° 3 ci-dessous.

La droite résultante obtenue a un coefficient de corrélation de 0,69, cette corrélation, peu significative, n'est pas extraordinaire car l'urée n'est qu'un reflet éloigné de la fonction rénale.

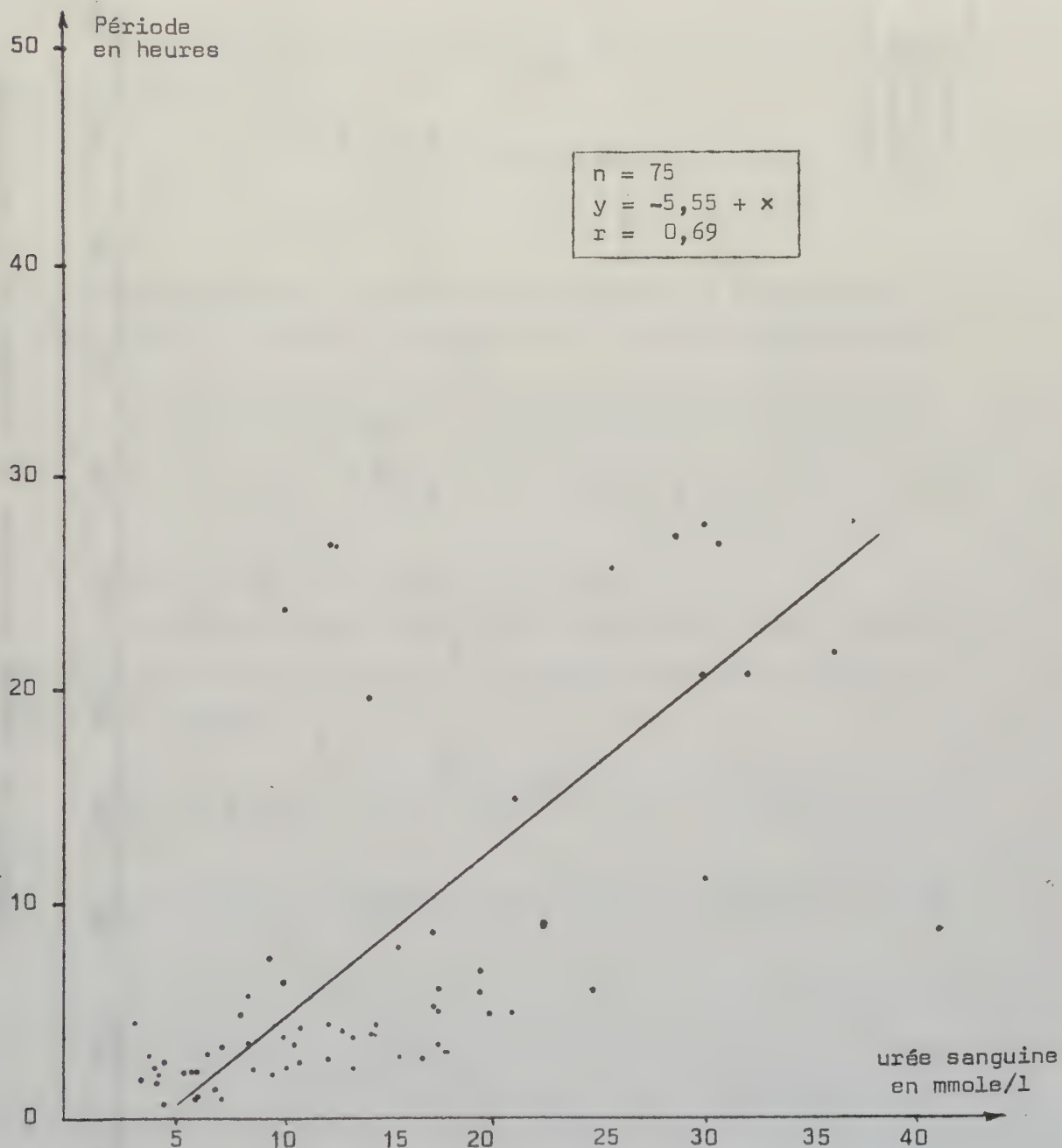


Fig. 3 : Période sérique de la gentamycine en fonction de l'urée sanguine.

$n = 56$
 $y = 0,63 + 0,06x$
 $r = 0,73$

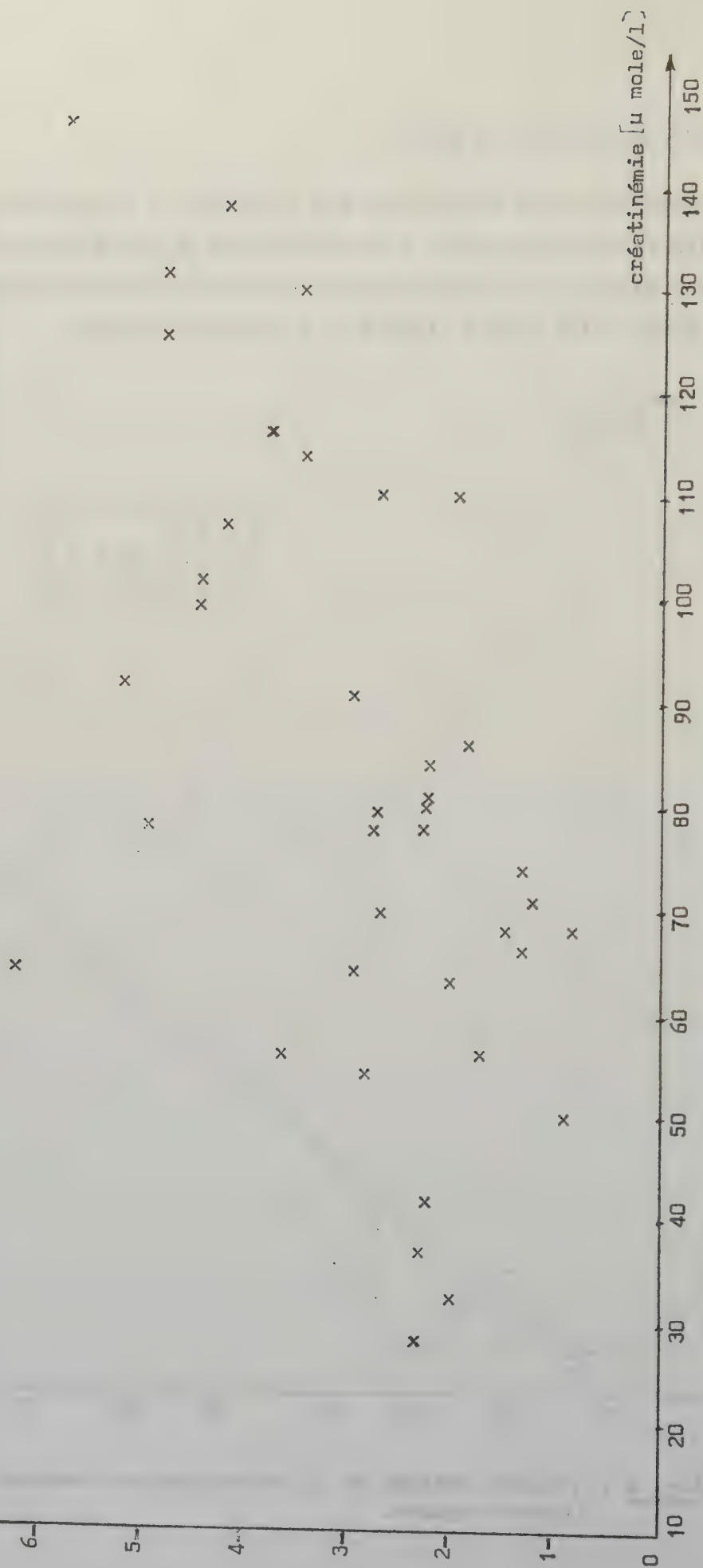


Figure n° 4 Période biologique en fonction de la créatinémie

- Période biologique en fonction de la créatinine :

(Valeurs représentées sur la fig. 4 ci-contre et 4 bis au-verso)

On obtient un meilleur coefficient de corrélation de la droite mais là encore la créatinine n'est pas un reflet idéal de la fonction rénale car elle est influencée par l'âge, le sexe, l'état nutritionnel.

CUTLER donne une relation pratique entre la période biologique et la créatininémie (12) :

$$T_{\frac{1}{2}} = 0,3 \text{ à } 0,5 \times \text{créatininémie (en mg/l)}$$

- Période biologique en fonction de la clairance à la créatinine pour 1,73 m² : (valeurs exprimées sur la figure 5 page suivante) :

Nous avons recherché quelle fonction pouvait correspondre à cette répartition, pour cela nous avons utilisé la technique d'ajustement d'une distribution sur 7 fonctions par la méthode des moindres carrés.

3 fonctions ont été rapportées sur la figure 5 :

. Aucune fonction ne traduit bien la réalité. Cette recherche de relation entre la clairance et la période n'a pas obtenue les résultats espérés.

GYSELINK a fait la même étude chez le rat, il trouve une fonction de type :

$$y = 89,8 \times 10^{-0,78} \text{ mais avec un coefficient de corrélation } r = 0,95.$$

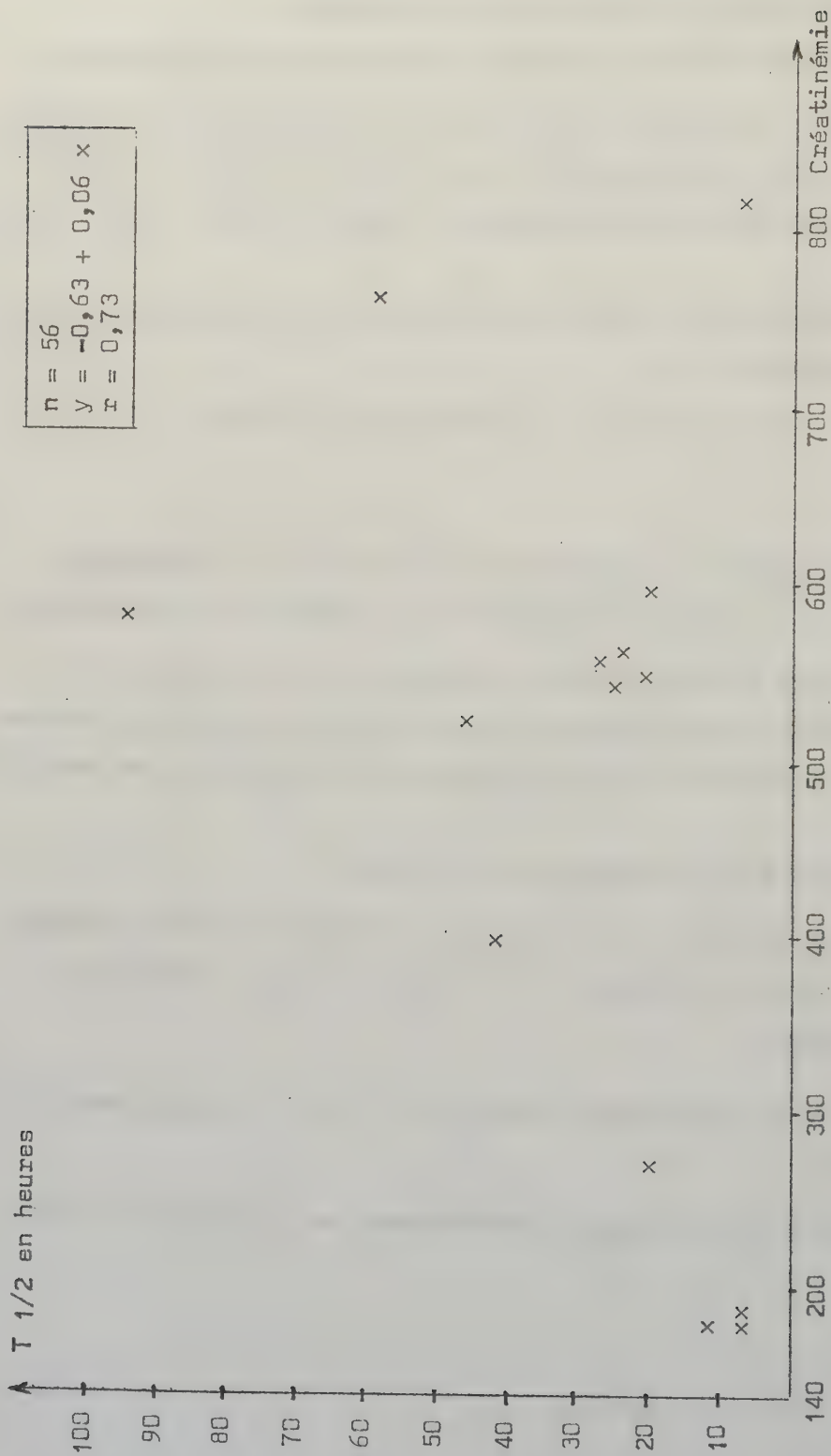


Figure n° 4 bis

Période sérique en fonction de la créatinémie
 de 150 à 800

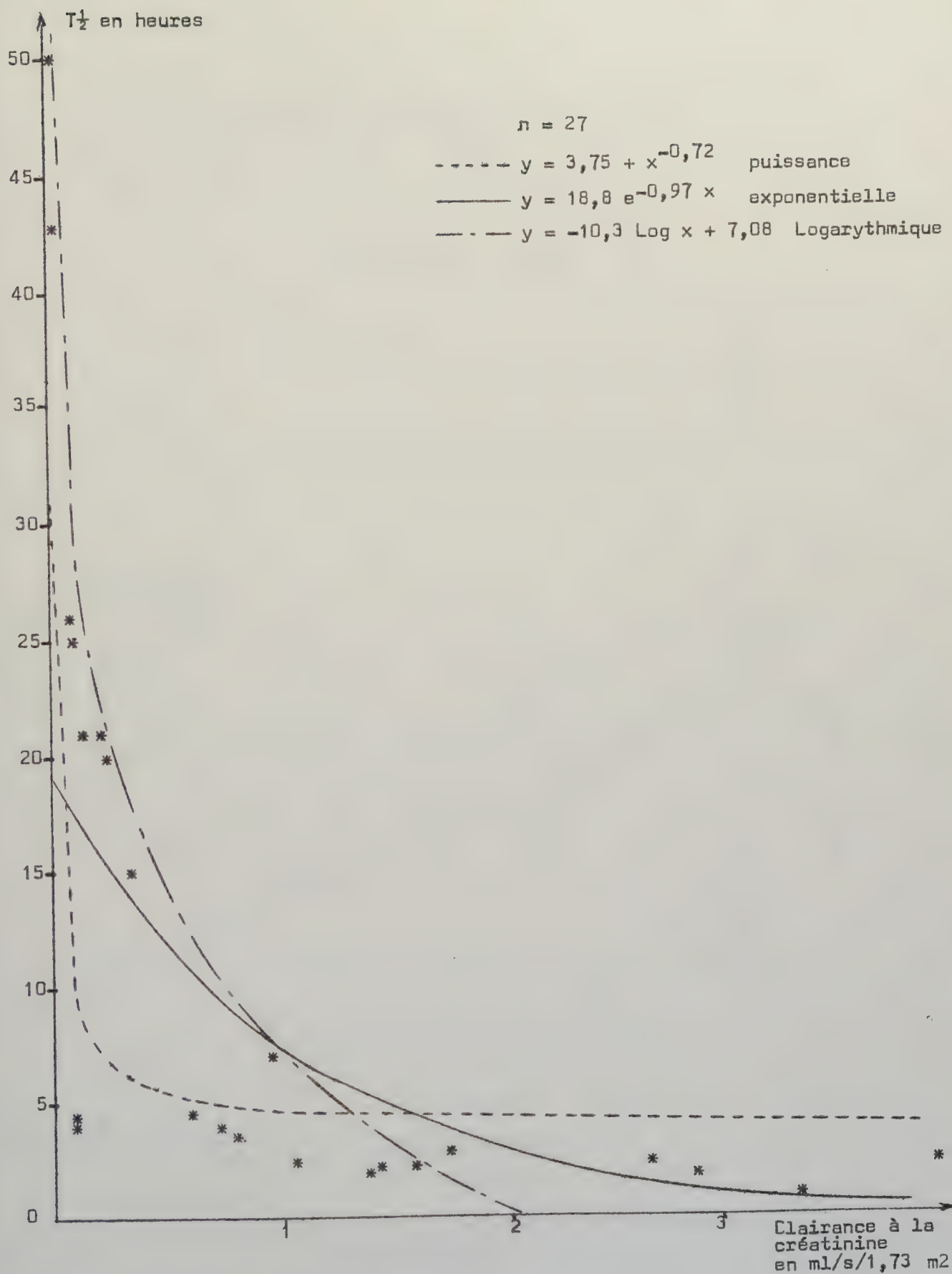
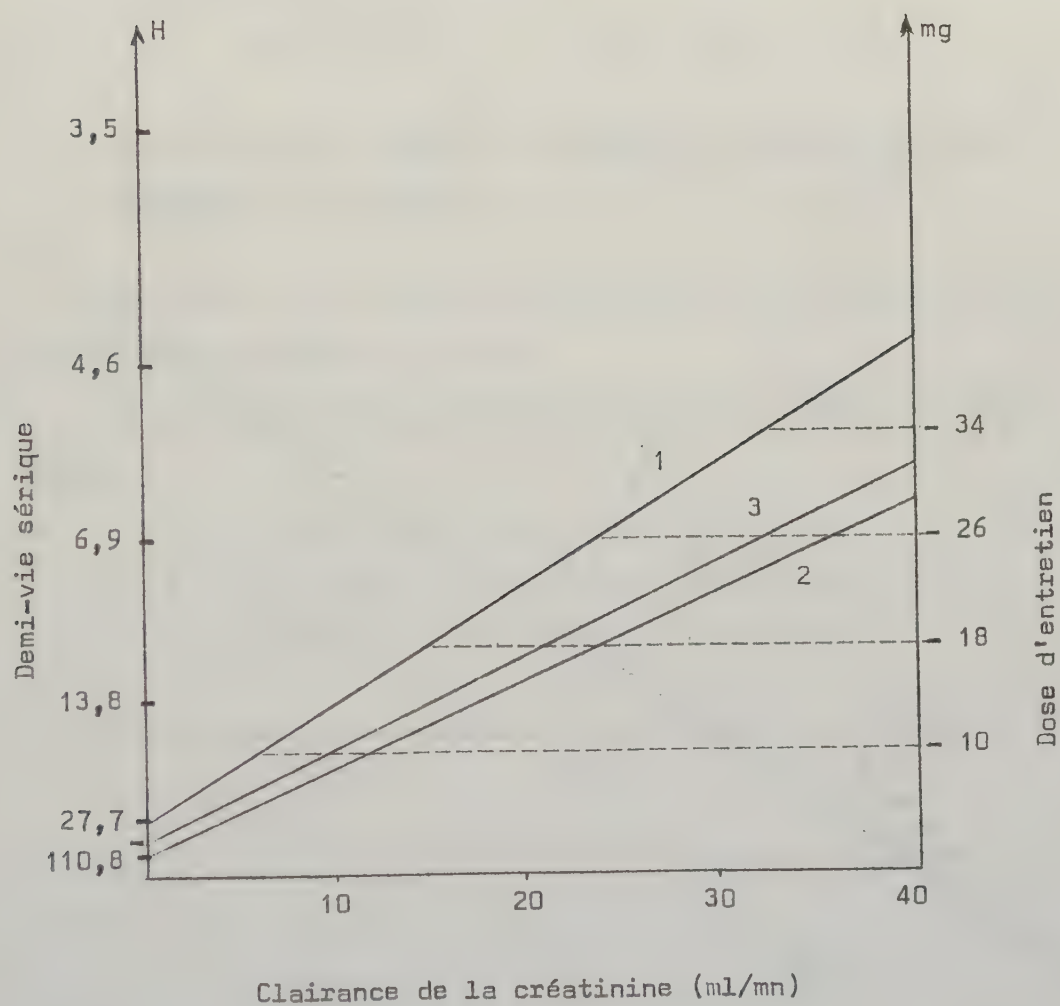


Fig. 5 : Période biologique en fonction de la clairance à la créatinine pour 1,73 m2

La clairance à la créatinine étant un bon témoin de la fonction rénale il est logique de trouver une relation liant la demi-vie à cette clairance.

Abaque d'après Regamey



- (1) : Gingell
- (2) : Mc Henry
- (3) : Cutler

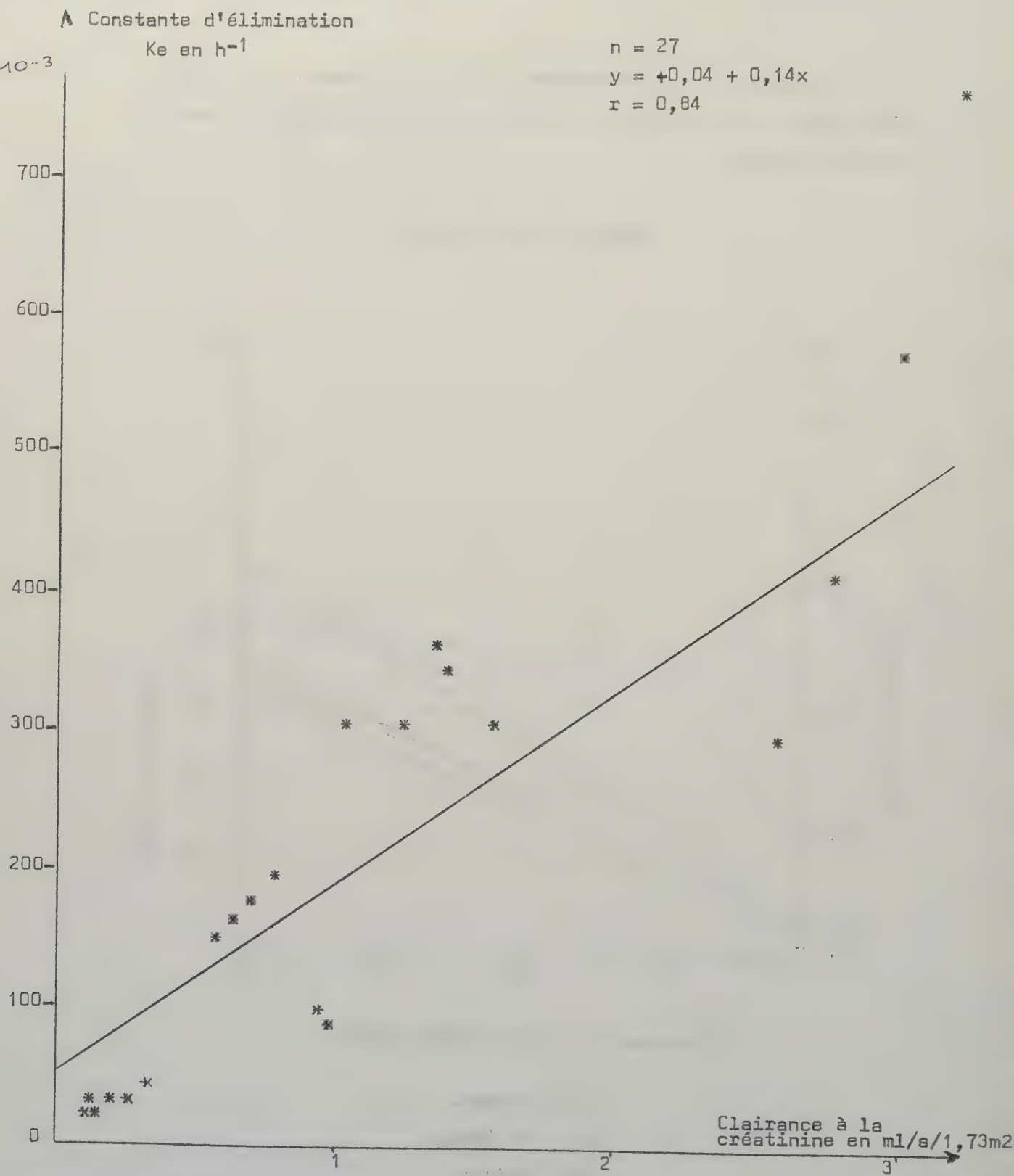


Figure 6 : Variation de la constante d'élimination K_e en fonction
 de la clairance à la créatinine pour $1,73 m^2$.

2/- Constante d'élimination rénale K_e

$$K_e = \frac{\text{Log}^2}{T_{\frac{1}{2}}} = \frac{0,693}{T_{\frac{1}{2}}}$$

a)- Moyenne chez le sujet normal : nombre de valeurs : $n = 18$

$$K_e = 0,311 \text{ h}^{-1} \quad (\text{écart-type} = 0,180)$$

b)- Variation de la constante d'élimination en fonction de la clairance à la créatinine (Voir Figure 6 ci-contre).

On obtient une droite pour laquelle le coefficient de régression est satisfaisant : $r = 0,84$.

Cette corrélation a bien été décrite par GINGELL, Mc HENRY, CUTLER.

- GINGELL : $K_e = 0,0237 + 0,0032 \text{ Ccr}$
- Mc HENRY : $K_e = 0,0021 + 0,0025 \text{ Ccr}$
- CUTLER : $K_e = 0,0086 + 0,0030 \text{ Ccr}$

La clairance à la créatinine est, ci-dessus, exprimée en ml/mn.

3/- Etude des pics sériques en fonction de la posologie :

a/- ROBERT, WINTERS et Coll. ont calculé les valeurs moyennes des pics sériques après injection unique de doses variables par voie intra-musculaire (50) :

Résultats

Posologie en mg/kg voie I.M.	Moyenne des pics sériques mg/l.
0,3	0,8
0,7	1,9
0,8	2,8
0,9	3,1
1	3,4
1,2	4,2
1,5	5 à 7

Pour une injection unique de 1 mg/kg le pic sérique varie de 2,1 mg/l à 5 mg/l, donc il existe une grande variation suivant les sujets.

RIFF et JACKSON concluent également qu'il est pratiquement impossible de prévoir la valeur du pic sérique ainsi que les caractéristiques de la cinétique de la gentamycine.

Ils n'ont pas retrouvé de corrélation entre la valeur du pic et l'âge, le sexe, la protéinémie, l'hématocrite (48).

b/- Il nous a paru intéressant d'étudier l'augmentation des taux sériques chez nos malades à la fin d'une perfusion d'une heure de 1 mg/kg de poids.

L'augmentation sérique A est égale à la différence des concentrations sériques avant et à la fin d'une perfusion.

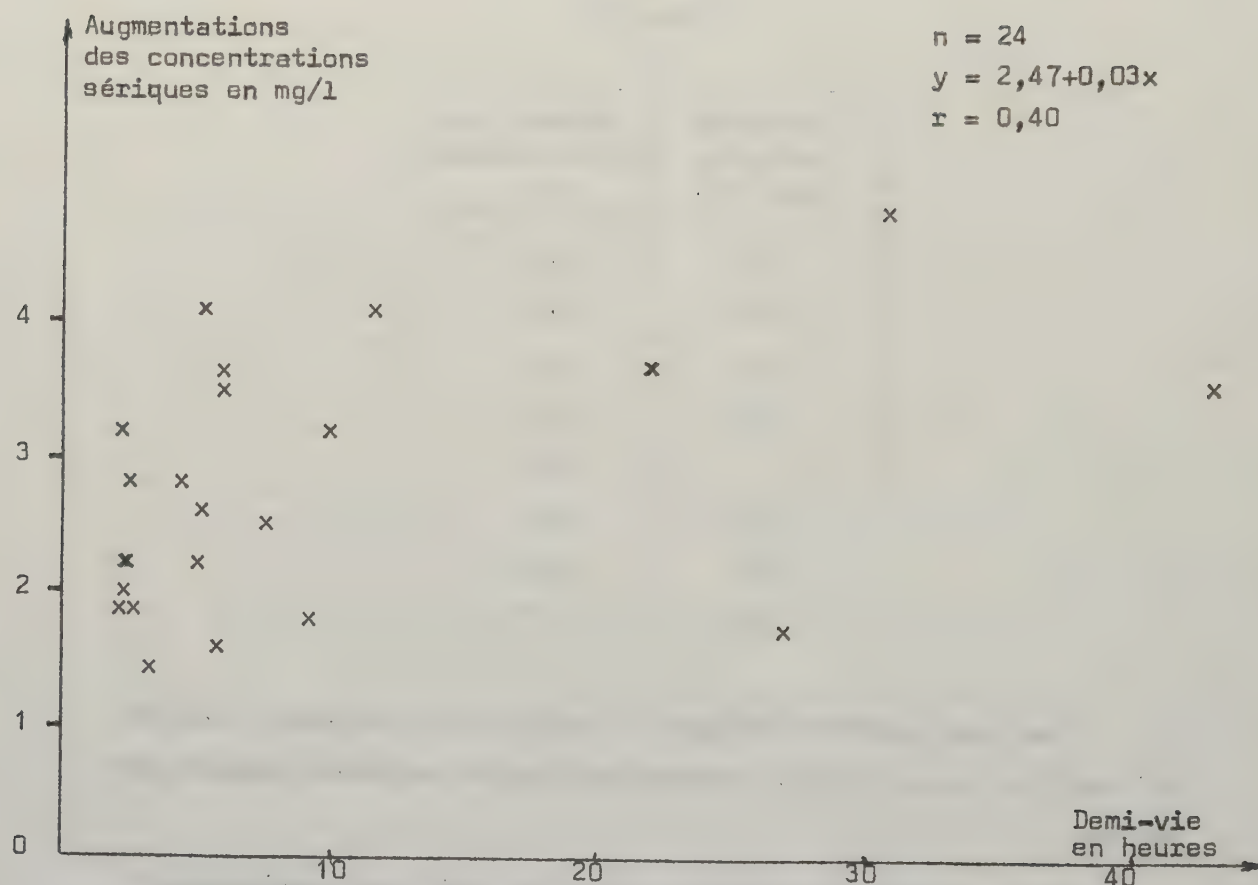


Figure n° 7

Augmentation des concentrations sériques
après une perfusion d'une heure de 1mg/kg
en fonction de la période biologique de
la gentamycine.

La moyenne de l'augmentation des taux sériques A pour 11 malades ayant une fonction rénale normale est :

$$A = 2,5 \text{ mg/l} \pm 0,4 \text{ mg/l}$$

plus petite valeur : 1,6 mg/l

plus grande valeur : 2,9 mg/l.

- Augmentation des taux sériques chez l'insuffisant rénal :

L'élimination de la gentamycine étant retardée chez l'insuffisant rénal on devrait retrouver des taux sériques supérieurs à ceux des sujets normaux pour une posologie donnée.

Nous avons donc recherché une corrélation entre l'augmentation des taux sériques à la fin d'une perfusion de 1 mg/kg de poids et la demi-vie sérique de la gentamycine (Figure n° 7) chez 24 insuffisants rénaux.

Le coefficient de corrélation trouvé entre ces valeurs n'est pas significatif. Cependant notre expérience est critiquable car on ne peut assurer que toutes les perfusions se sont faites à débit constant. Ce travail serait à reprendre avec des perfusions faites au pousse-seringue.

Malades ayant un taux insuffisant

Nom	Age	Posologie	Fonction rénale	Clairance à créat.	T _{1/2}	Taux sériques en mg/l
DAZ..	57	2,3 mg/kg/24 h	Normale	non dosée	1h30	Pic=3,2 } taux TR =0,4 } limite
MAN..	39	3 mg/kg/24 h	Normale	non dosée	2h.	Pic env. 2,8 / TR = 0,3 / Tx / limite
ROS..	46	3 mg/kg/24 h.	Légèr. perturbée	0,96	envir. 2h30	Pic = 2 à 2,5 TR = 0,2 à 0,5
BOU..	20	4 mg/kg/24 h	Normale	2,77	1h40	Pic < 3mg/l TR < 0,5mg/l
GAO..	24	4 mg/kg/24 h	Normale	3,22	55mn	Pic env. 7mg/l TR < 0,2
JAF..	25	3 mg/kg/24 h	Normale	Non dosée	1h15	Pic 2,9 TR < 0,2
LAP..	16	3,33 mg/kg/24 h	Normale	entre 1,77 & 2,78	50mn	Pic env. 6,5 TR < 0,2
POI..	44	4,8 mg/kg/24 h	Normale	2,58	2h20	Pic 2,4 TR 0,2
TAT..	44	3,21 mg/kg/24 h	Normale	2,87	1h20	Pic env. 3 TR < 0,2
ENJ..		2,88 mg/kg/24 h	Légèr. perturbée	Non dosée	2h30	Pic env. 2,5 TR = 0,5

III - Etude clinique

POSOLOGIE ET TAUX SÉRIQUES

- On appellera posologie classique, la posologie adaptée à la fonction rénale des malades suivant la valeur de leur clairance à la créatinine (Tableau de Gingell).

- On appellera posologie adaptée aux dosages sériques, la dose administrée suivant la cinétique de la gentamycine donnée au moins par trois dosages. La demi-vie permet de prévoir le moment et la dose de l'injection.

- 42 malades ont eu des dosages sériques de gentamycine.

1/- 33 malades, sur 42, ont reçu des posologies classiques :

a)- 10 sujets sur 33 avaient des taux sériques insuffisants.

- Seront considérés comme taux insuffisants :

- . un pic inférieur à 3 ou 4 mg/l
- . un taux résiduel inférieur à 0,5 mg/l.

- Résultats : Voir tableau ci-contre.

Conclusion :

Sur 10 malades ayant des taux insuffisants :

- 5 sujets ont une demi-vie de la gentamycine assez brève associée à une clairance à la créatinine supérieure à 2,5 ml/s/1,73m². Il s'agit de sujets jeunes dans l'ensemble.

En somme, il existe un certain nombre de sujets qui présentent des hyperclairances à la créatinine et pour lesquels les taux sériques d'antibiotiques éliminés par voie rénale deviennent rapidement insuffisants quelques heures après une injection.

- Correction de la posologie chez trois malades :

Nous avons modifié la posologie pour 3 de ces malades devant la constatation des taux insuffisants :

. Monsieur POI.. (tableau page 45)

La posologie classique donne des taux résiduels bas et des pics sériques normaux.

Posologie adaptée : nous avons raccourci l'intervalle entre les injections, les pics obtenus sont alors de 5,5 mg/l, les taux résiduels de 2,4 mg/l.

. Monsieur TAT.. (tableau page 46)

La posologie classique donne des taux sériques globalement bas.

Posologie adaptée : nous avons augmenté les doses sans modifier l'intervalle entre les injections, le nouveau pic est à 3,1 mg/l. Le taux résiduel à 0,4 mg/l. Les résultats montrent des taux encore bas.

. Mademoiselle LAP..(tableau page 44)

Les pics sériques étaient assez élevés, les taux résiduels rapidement bas avec une posologie classique.

Nous avons mis la malade en perfusion continue sur 24 heures en augmentant très légèrement la posologie. Les taux sériques ont été constants à 1 mg/l, ce qui correspondait à deux fois la C.M.I. du germe en cause pour la gentamycine. Ces perfusions ont duré 13 jours, la fonction rénale ne s'est pas modifiée pendant ce temps.

Actuellement une étude est faite dans le service pour définir la relation entre la posologie de 24 h. en perfusion continue et la valeur du plateau sérique obtenu.

- 5 sujets sur 10 avaient une fonction rénale normale ou à la limite supérieure de la normale.

Leur clairance à la créatinine n'a malheureusement pas été dosée.

2 malades avaient une fonction rénale légèrement perturbée avec une demi-vie sérique de la gentamycine normale. Leurs taux d'antibiotique étaient globalement bas, ils ne présentaient ni hyperprotéïnémie, ni polyglobulie, ni traitement héparinique, on retient seulement une hématoците à 47 % pour Monsieur ENJ..

En somme, certains sujets ont des taux sériques bas sans que l'on trouve d'explication à ce phénomène.

b)- 4 sujets sur 33 ont eu des taux excessifs :

- Seront considérés comme taux excessifs

. des pics supérieurs à 9 mg/l

. des taux résiduels supérieurs à 2 mg/l.

. Ou la constatation d'une augmentation progressive des taux résiduels au cours du traitement, témoignant d'une accumulation sérique.

- Résultats :

Nom	Age	Posologie	Fonction rénale	Ccr	T $\frac{1}{2}$	Taux sériques en mg/l
MAR..	64	4,2 mg/kg/24 h	Normale	2,85	3h20	Accum. des TR de 0,3 à 2,8
GUI..	73	2,0 mg/kg/24 h	I. Rénale	Non dosée	Envir. 10 h.	Pic = 12,5 TR = 5,4
PED..	35	2,4 mg/kg/24 h	Perturbée	0,94	7 h.	Pic env. 10
DES..	50	1,68mg/kg/24 h	I. Rénale	Non dosée	11h30	Accum. des TR de 2,4 à 4,2

- Conclusion :

Trois malades, sur les quatres, présentaient une insuffisance rénale. Ceci montre bien la difficulté d'adapter la posologie chez ces malades surtout lorsque l'on ne possède pas de clairance à la créatinine.

Un malade a présenté une accumulation des taux sériques sans cause évidente.

c)- 19 sujets sur 33 ont eu des taux sériques corrects.

- Sont considérés comme corrects :

- . des pics sériques entre 4 et 6 mg/l
- . des taux résiduels entre 1 et 2 mg/l

en sachant qu'il est parfois important d'obtenir des taux plus élevés si les C.M.I. des germes en cause le nécessitent.

2/- 7 malades, sur 42, ont reçu volontairement des posologies supérieures aux doses classiques en raison de la gravité de leur état.

- Résultats :

Nom	Age	Posologie	Fonction rénale	Ccr	T $\frac{1}{2}$	Taux sériques en mg/l
PAS..	30	6 mg/kg/24 h	Normale	3,87	2 h	Pic = 9,1 TR = stable
BEL..	54	5,5 mg/kg/24 h	Lim. sup. à normale	Non dosée	Env. 4 h	Pic = 9,7 TR entre 2-3
SAL..	28	3,55mg/kg/24 h	Lim. sup. à normale	Non dosée	2h45	Pic=10,5 & 9,5 TR = 2,9
VAR..	25	6,45mg/kg/24 h	perturbée	Non dosée	4h50	Pic = 12,5 TR: 4,3 à 6,5
FAV..	70	3,0 mg/kg/24 h	perturbée	Non dosée	6 h	Pic = 7 TR / progres.
MAT..	65	1mg/kg apr. EER + qq perfusions entre les EER	Dialysée	0,027	43 h	Pic = 9,2 environ
BRI..	51	1mg/kg apr. EER	Dialysée	0,058	27 h	Pic = 8,9

- Conclusions :

1 malade avait une fonction rénale normale, les pics sériques ont été élevés mais il n'y a pas eu d'accumulation sérique de la gentamycine en raison d'une hyperclairance à la créatinine :
Ccr = 3,87 ml/s/1,73 m².

4 malades étaient des insuffisants rénaux.

2 malades étaient dialysés.

On retrouve, là encore, la nécessité des dosages des antibiotiques chez les insuffisants rénaux ayant une pathologie infectieuse sévère afin d'augmenter les posologies sans obtenir des taux sériques toxiques.

- Remarques :

Il n'a pas été possible de rechercher si l'existence de taux sériques bas avait influencé ou non l'évolution de la maladie, car nos malades avaient beaucoup d'autres raisons d'aggraver leur état.

De même, l'étude audiométrique a rarement été faite chez les malades présentant des taux sériques élevés car l'évolution de la maladie a fréquemment été défavorable avant la réalisation de cet examen. Pour les malades ayant guéri on n'a pas constaté de surdité.

3/- Posologie adaptée aux dosages sériques de gentamycine :

2 malades.

Il s'agit de deux femmes ayant présenté une endocardite infectieuse, leur état rénal a nécessité des dialyses pendant la durée du traitement.

a)- Dossier de Madame ALB..

- Age : 31 ans.

- Diagnostic : endocardite infectieuse à staphylocoque doré.

La C.M.I. du germe est inconnue pour la gentamycine.

- Traitement : gentamycine, flabelline, pyostacine.

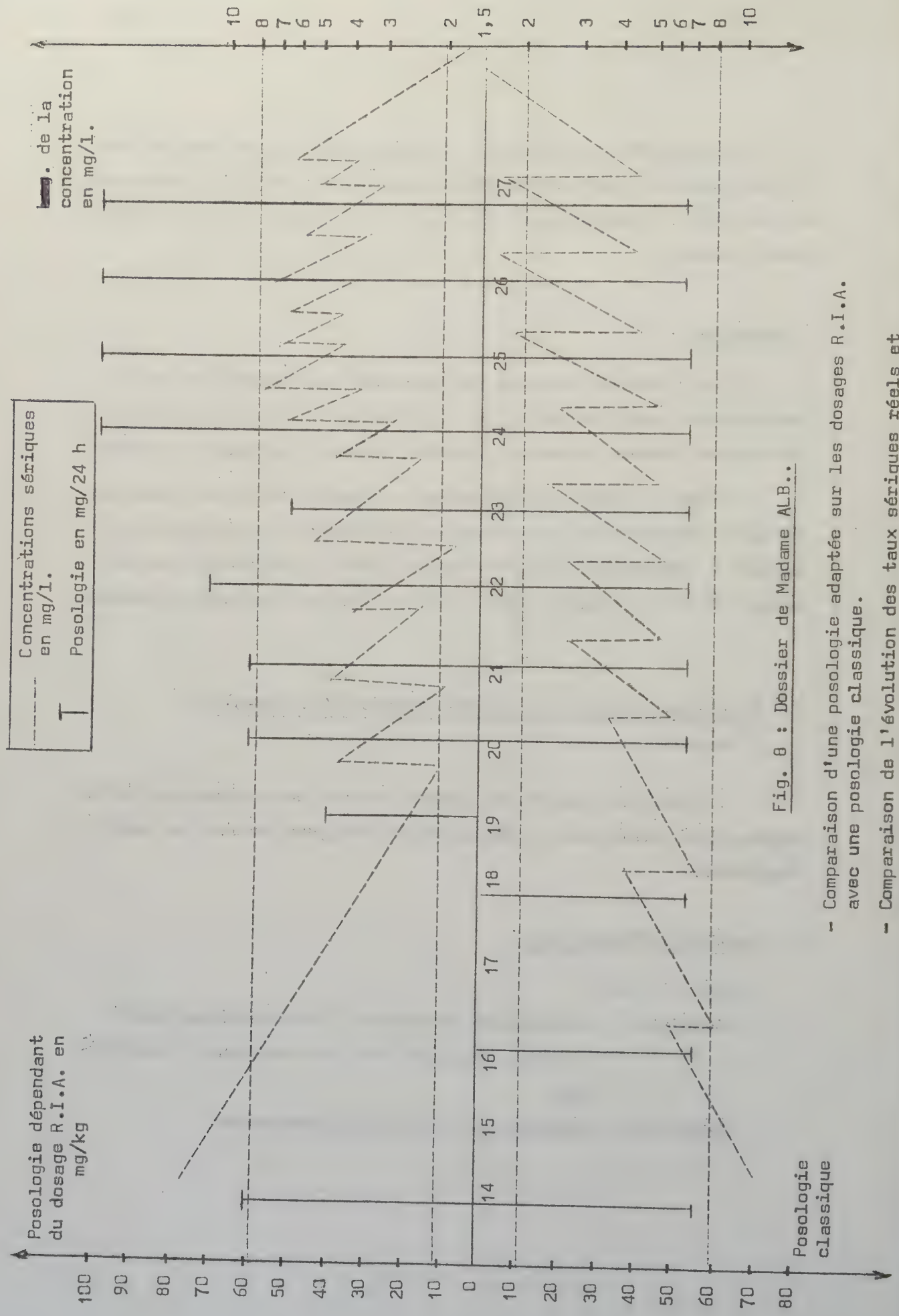


Fig. 8 : Dossier de Madame ALB..

- Comparaison d'une posologie adaptée sur les dosages R.I.A. avec une posologie classique.
- Comparaison de l'évolution des taux sériques réels et simulés.

- Evolution clinique :

Au 10ème jour de son hospitalisation : apparition d'une insuffisance rénale anurique mise sur le compte de l'infection.

Au 13ème jour elle est opérée en urgence pour rétrécissement mitral serré.

Dès son retour d'intervention, la posologie de la gentamycine sera adaptée suivant les résultats des dosages sériques car, par deux fois, on a constaté avant son opération des taux sériques toxiques secondaires pourtant à des posologies classiques.

Ne connaissant pas la C.M.I. du germe on décide de maintenir les taux entre 2 et 8 mg/l en évitant le plus possible les variations entre les pics et les taux résiduels. Les dosages nous renseignant sur la période biologique de la gentamycine il est alors possible de prévoir à quel moment il faudra réintroduire l'antibiotique et quelle sera la posologie nécessaire.

Les résultats obtenus sont exposés dans le tableau n° 8 ci-contre et comparés à ceux que l'on aurait pu obtenir avec une posologie classique.

Pour la simulation nous avons choisi une augmentation des taux sériques de 3 mg/l pour une perfusion en 1 heure de 1 mg/kg et nous avons utilisé les périodes biologiques obtenues par les dosages.

La figure n° 9 ci-après montre par comparaison les doses cumulées d'après une posologie classique et la technique que nous avons adoptée. Par méthode classique d'injection la malade aurait reçu la même dose totale mais la répartition des injection aurait été différente avec une tendance au surdosage en début de traitement et d'insuffisance thérapeutique sur la fin.

L'évolution de la maladie a été favorable.

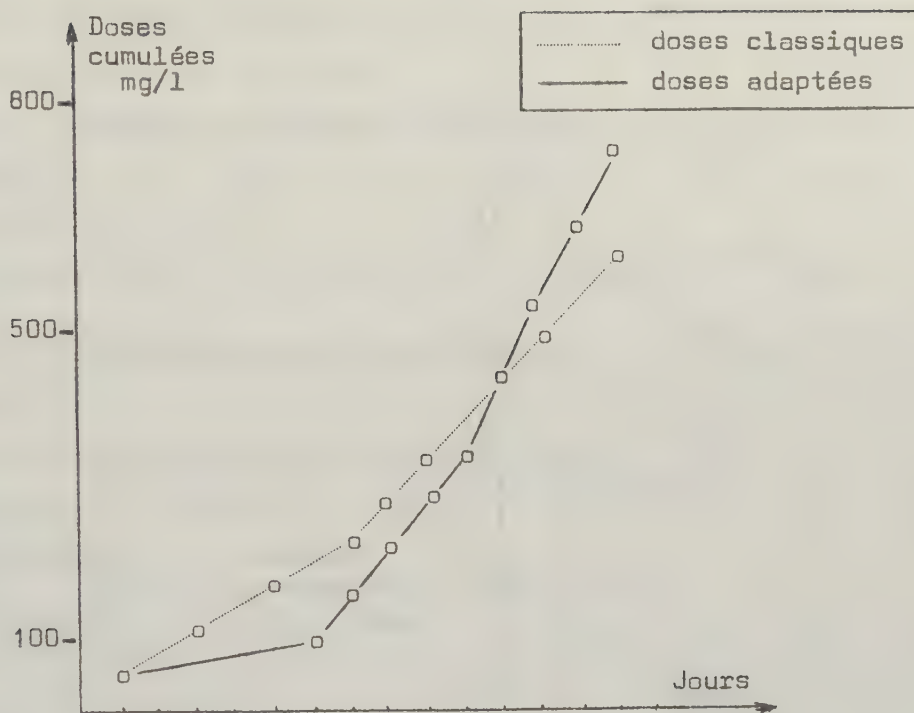


Fig. 9 : Doses cumulées classiques et adaptées.

b/- Dossier de Madame STE..

- Age : 45 ans
- Diagnostic : endocardite infectieuse à staphylocoque doré.
C.M.I. du germe = 0,25 mg/l.
Terrain d'insuffisance rénale chronique, la malade est dialysée trois fois par semaine depuis plus d'un an.
- Traitement : gentamycine et pyostacine.
- Evolution clinique : dialyse péritonéale depuis son entrée dans le service.

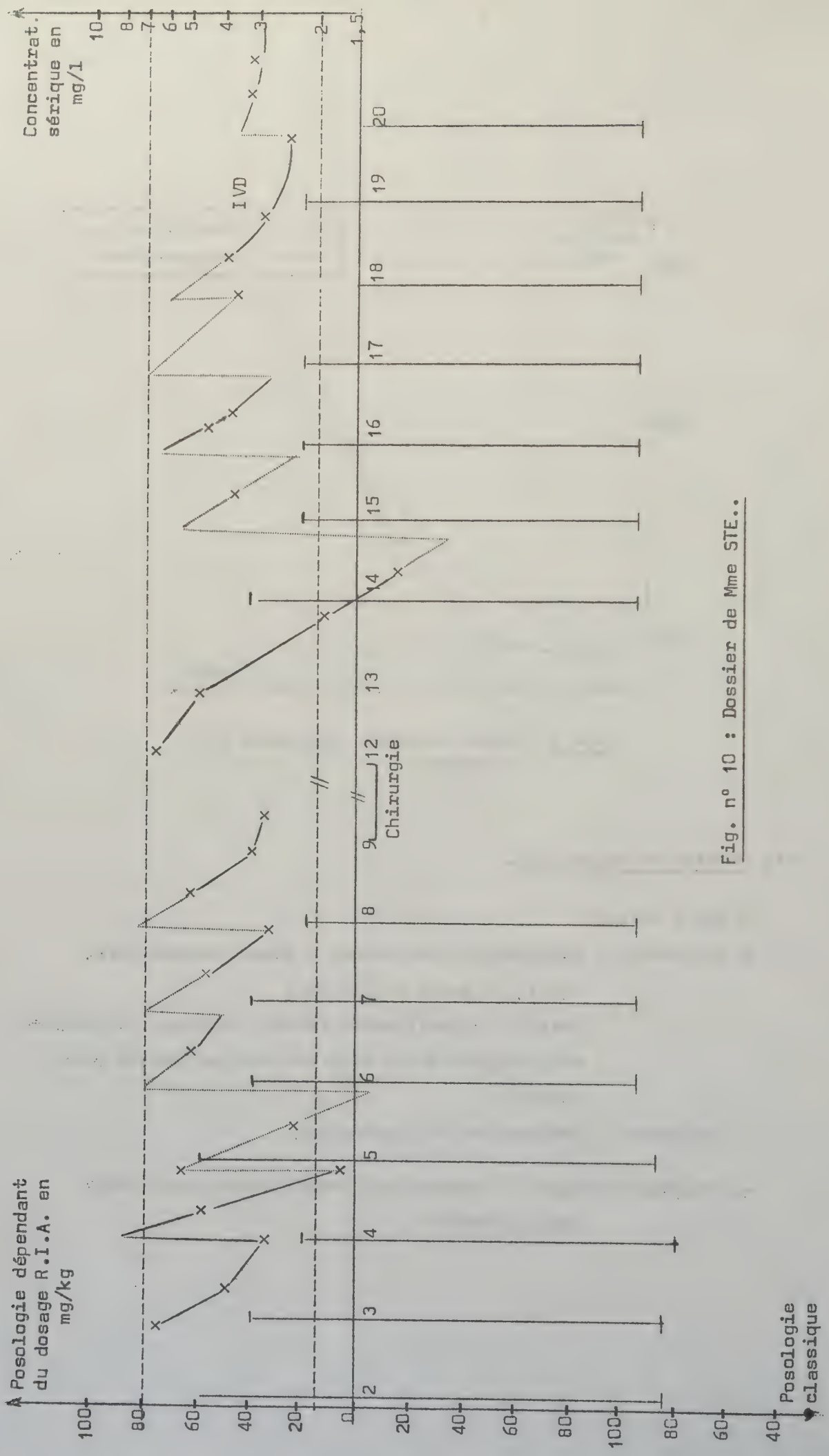


Fig. n° 10 : Dossier de Mme STE..

10 jours après son entrée, intervention chirurgicale pour insuffisance aortique évolutive.

On décide d'adapter la posologie de la gentamycine afin d'obtenir des taux entre 2 et 7 mg/l, ce qui représente 18 fois et 28 fois la valeur de la C.M.I.

Les résultats obtenus sont exposés dans la figure n° 10 ci-contre.

Les posologies ont été faibles mais les résultats obtenus ont été satisfaisants, par trois fois seulement les taux sont descendus en dessous de 2 mg/l, ils ont atteint une fois 8 mg/l.

La posologie de 2 mg/kg/24 h. classiquement préconisée aurait rapidement donné des taux toxiques.

L'évolution a été favorable.

- Remarque :

Sous dialyse péritonéale, 12 heures après une injection on retrouve 60 à 70 % des taux sériques dans le liquide de dialyse. Dans ce cas là nous avons eu une bonne diffusion de la gentamycine.

CONCLUSION

En somme, sur 40 malades traités par la gentamycine 19 seulement ont eu des concentrations sériques satisfaisantes. Ces résultats montrent bien le caractère imprévisible des taux sériques d'un sujet à l'autre pour une même posologie.

Les dosages sériques de gentamycine ont alors un grand intérêt dans la surveillance des traitements par la gentamycine chez les malades instables et graves pour qui une posologie adaptée peut être vitale.

Il ne s'agit pas, chez ces malades, de faire une multitude de dosages pour obtenir des cinétiques de l'antibiotique dans l'organisme mais de faire au moins des dosages réguliers des concentrations résiduelles. En effet, l'existence de taux résiduels élevés ou augmentant progressivement de jour en jour traduit soit une posologie trop forte, soit une diminution de l'élimination rénale. De toute manière il y a surdosage et nécessité de réadapter les doses d'injection.

Les taux résiduels peuvent également révéler une thérapeutique insuffisante. Il faut surtout se méfier de ce fait chez les sujets jeunes mais également ne pas oublier que n'importe quel malade peut présenter des taux sériques globalement bas sans que l'on trouve d'explications.

Lorsque, volontairement, on augmente les posologies, il devient alors nécessaire de faire quelques dosages de pic sérique pour vérifier que les concentrations n'atteignent pas des zones d'ototoxicité.

Chez les malades insuffisants rénaux graves fréquemment dialysés, seuls les dosages de gentamycine peuvent réellement permettre le choix des doses d'injection et de l'intervalle de temps entre ces injections.

Dans ce cas plusieurs dosages quotidiens sont nécessaires afin d'avoir un reflet de la vitesse d'élimination de la gentamycine et de prévoir à quel moment la concentration sérique sera suffisamment basse pour tolérer une nouvelle injection sans devenir toxique. Les dosages permettent également de déterminer le pourcentage de gentamycine éliminé par dialyse. Si ce pourcentage est assez bien prévisible en ce qui concerne l'hémodialyse l'expérience montre bien qu'il n'en est pas de même pour la dialyse péritonéale. Le dossier de Madame STE... est un bon reflet de la nécessité de ces dosages, l'administration de 2 mg/kg/24 h. aurait été nettement trop élevée et pourtant c'est ce qui est classiquement préconisé.

	Taux insuffis.	Taux corrects	Taux excessifs	Total
Posologies classiques	10	19	4	33
Posologies supér. aux doses classiq.			7	7
Posologie adaptée aux dosages sériq.		2		2
				42

Tableau récapitulatif

Remarque sur la néphrotoxicité :

Plusieurs malades ont présenté une modification de leur fonction rénale sous traitement par la gentamycine, mais on ne peut retenir qu'un seul dossier pouvant traduire une néphrotoxicité de la gentamycine :

- Monsieur MAR..

Il reçoit une posologie correcte et l'on constate progressivement une discrète augmentation de l'urée, de la créatinine, une baisse de la clairance à la créatinine et une accumulation des taux sériques de gentamycine.

Cliniquement le malade s'améliore et on ne retrouve pas d'autre facteur que la gentamycine pour expliquer cette perturbation rénale.

	Urée	Créatinémie	Ccr	T.R.
Début du traitement	6,3	70	2,85	0,3
Fin traitem.	8	120	1,23	2,8

- 6 malades ont reçu en association céfoxitine et gentamycine sans qu'il apparaisse de perturbation rénale imputable à cette association.

Ce travail sur le dosage sérique de la GENTAMYCINE par méthode radio-immunologique nous a permis :

- De montrer, sur le plan de la technique de dosage, qu'il existe une discordance non négligeable entre les résultats microbiologiques et radio-immunologiques faits en parallèle chez nos malades recevant une polychimiothérapie.

- De mettre en évidence que la spécificité, la fiabilité et la rapidité de notre technique répond favorablement à la demande de dosages de routine.

- De retrouver une concordance satisfaisante entre les paramètres pharmacocinétiques trouvés chez nos malades et ceux exposés dans la littérature.

- De confirmer le caractère imprévisible des concentrations sériques de la GENTAMYCINE pour une posologie donnée. C'est pourquoi la prudence impose souvent de recourir à une étude cinétique de l'antibiotique chez des sujets gravement infectés comme c'est le cas pour la majorité des malades hospitalisés dans le service du Professeur BERTOYE. Il est alors nécessaire d'adapter la posologie, non pas sur les règles classiques d'administration mais sur les résultats des dosages afin d'espérer obtenir une efficacité thérapeutique maximale sans risque toxique pour le malade.

Cette surveillance nous a paru particulièrement nécessaire :

- chez le sujet insuffisant rénal grave, surtout anurique et dialysé,
 - . pour déterminer les doses et l'intervalle de temps entre chaque injection,
 - . pour vérifier le pourcentage de GENTAMYCINE épuré par dialyse.
- chez le sujet dont l'état clinique est instable :
 - . pour éviter le surdosage et l'apparition d'ototoxicité,
 - . pour vérifier l'efficacité du traitement en comparant les concentrations sériques mesurées aux C.M.I. des germes.
- chez les sujets ayant une demi-vie sérique de la GENTAMYCINE très courte afin de réajuster la posologie pour assurer une couverture thérapeutique efficace dans le temps.

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine Lyon-Sud
Pr. J. NORMAND

Le Président de la Thèse
Pr. A. BERTOYE

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 13 Novembre 1979

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

D. GERMAIN.

Bibliographie

1. ACAR J.F., LE GOFFIC F.

Méthodes de dosage de la gentamycine.
Symposium sur le gentamycine, Tunisie, 1 vol.
Gaz. Méd. France, 1973, 91-94.

2. ACAR J.F., LISSAC J.

Règles d'administration de la gentamycine chez le malade à rein normal et chez l'insuffisant rénal.
Symposium gentamycine, Palma de Majorque, 1 vol.,
Impr. Jombart, 1971.

3. ARNOLD SMITH M.D.

Monitoring aminoglycosides in serum.
A continuing Medical education series. Volume 1.

4. ASSELINEAU J., ZALTA J.P.

Les antibiotiques, structure et exemple de mode d'action.
Herman, Paris 1973, 1 volume.

5. BARBIER Y., GALVAIN D.

Dosage radio-immunologique de la gentamycine.
Int. Jour. Nucl. Med. and Biol., 1979, vol. 6, 133-137.

6. BERGOGNE E. et coll.

Pharmacocinétique des antibiotiques dans les voies respiratoires.
Nouv. Presse Méd. 1978, (2831-2836).

7. BERNARD PH.

Toxicité chronique du sulfate de gentamycine sur l'appareil cochléo-vestibulaire du cobaye (Etude ultra-structurale).
Symposium gentamycine 1973. 1 vol. Gaz. Méd. France, 71-76.

8. BERNARD PH.

Tolérance cochléo-vestibulaire du sulfate de gentamycine chez l'homme.
Symposium gentamycine 1973, 1 vol. Gaz. Méd. France, 85-88.

9. BERTOYE A., VINCENT P., BOLOT J.F.
Deux ans d'utilisation de la gentamycine en pathologie infectieuse et en réanimation respiratoire.
Symposium Palma de Majorque, 1 vol., Impr. Jombart 1971.
10. BLANCHARD P., RUDHARDT M., FABRE J., LESKI M.
Pharmacocinétique de divers antibiotiques dans les tissus.
Schweiz Med. Wochenschr., 1977.
11. COETZEE M., LEARY P.M.
Gentamicin in Esc. coli gastroenteritis.
Archs. dis. child., 1971, 46, 645-650.
12. CUTLER R.E., GYSELINK A.M., FLEET R., FORREY A.W.
Correlation of serum creatinin and gentamicin half-life.
J.A.M.A., 1972, 219, 1037-1041.
13. CONRAUX C.
Etude de la tolérance cochleo-vestibulaire de quelques antibiotiques du groupe des aminosides.
Symposium les aminosides, Paris, Mars 1978.
Nouv. Presse Méd. 3856-3858.
14. ETIENNE J., LALAFOSSE B., MUCHADO R., BOULETREAU P., FLANDROIS J.P.
Evidence d'une inactivation de la tobramycine par l'héparine en clinique. 1979.
15. FABRE J., RUDHARDT M., BLANCHARD P., CHARVIN J.M.
Kinetics of gentamicin and sisomicin in renal cortex and medulla of rats compared with others organs. Influence of quinine.
Interactions of drugs with membrane systems mitochondria lysosomes.
Edité par J.P. Fillastre, 1977, 83-94.
16. FABRE J., DE SOUSA R., RUDHARDT M.
Mécanisme de transport tubulaire des aminosides.
Soc. de Néphro., Toulouse, Novembre 1978.
17. FABRE J., BALANT L., RUDHARDT M., BLANCHARD P.
Perturbations pharmacocinétiques des insuffisants rénaux.
Nouv. Presse Méd., Septembre 1979, 33, 2677-2682.

18. FILLASTRE J.P., LAUMAUNIER R. et coll.
Acute renal failure associated with combined gentamicin and cephalotin.
Brit. Med. J., 1973, 2, 396-397.
19. FILLASTRE J.P.
Tolérance rénale de la gentamycine.
Symposium gentamycine, Tunisie.
Gaz. Méd. France, 1973, 37-40.
20. FILLASTRE J.P., GODIN M., HUMBER G. et coll.
Néphrotoxicité des aminosides. Aspects récents du problème.
Méd. et Hyg., 1978, 35, 447-450.
21. FLEURETTE J., RENAUD P., FLANDROIS J.P.
Diffusion de la gentamycine dans l'organisme.
Symposium gentamycine Tunisie.
Gaz. Méd. France, 1973.
22. FLOUVAT LECHAT
Les incompatibilités des antibiotiques administrés en perfusion veineuse.
Thérapie, 1974, 29, 337-356.
23. GALVAIN D.
Doctorat 3ème cycle. Biochimie, Lyon 1978.
24. GARY N.E.
Peritoneal clearance and removal of gentamicin.
J. inf. dis., 1971, 124, sup., 96-97.
25. GINGELL J.C., WATTERWORTH.
Dose of gentamicin in patients with normal renal function and renal impairment.
Brit. Med., 1968, 2, (19-22).
26. GINGELL J.C., CHISHOLM G.D., CALNAN J.S.
The dose, distribution and excretion of gentamicin with special reference to renal failure.
J. inf. dis., 1969, 119, (396-401).

27. GOODMAN et GILMAN

The pharmacological basis of therapeutics.

28. GORDON R.C., REGAMEY C. et Coll.

Serum proteins binding of the aminoglycoside antibiotics.
Antimicrobs agents.
Chemoth. 1972, 2, 214-216.

29. GYSELINCH A.M., FORREYA, CUTLER R.

Pharmacokinetics of gentamicin, distribution and plasma and renal clearance.
J. inf. dis., 1971, 124, sup. (S 70-76).

30. HALPREN B.A.

Clearance og gentamicin during hemodialysis comparison of four artificiel kidreys.
J. inf. dis., 1976, 133, 627-635.

31. JACKSON, ARCIERI.

Ototoxicity of gentamicin in man.
J. inf. dis., 1971, 124 sup. (S. 130-137).

32. JUNGERS P., GANEVAL D., KLEINKNECHT D.

Nephrotoxicité de la gentamycine.
Nouv. Presse Méd., 1977, 923-926.

33. KLASTERSKY J., GENNING C.

Endotracheal gentamicin in bronchials infections in patients with tracheostomy.
Chest., 1972, 61, (117-120).

34. KLEINKNECHT D., FILLASTRE J.P.

Tolérance rénale des antibiotiques.
Col. Méd. Légale et de Toxicologie médicale. Ed. Masson 1973.

35. KLEINKNECHT D., JUNGERS P.

Accident rénal aigu au cours d'un traitement par la gentamycine et céphalotine.
Nouv. Presse Méd., 1973, (25-27).

36. LABETOULE J.

Dosage radio-enzymatique de la gentamycine dans le sérum.
Thèse de médecine. Paris 1978.

37. LEWIS J.E., NELSON J.C., ELDERO H.A.
Radio-immunaassay of an antibiotic : gentamicin.
Nature, 1972, (239-214).
38. MAC HENRY M.c., GAVAN T.L. and Coll.
Gentamicin dosages for renal insufficiency.
Ann. of int. med., 1971, 74, (192-197).
39. MENDELSON J. et Coll.
Pharmacology of gentamicin in the biliary tract of humans.
Antimicrob. Agents Chemoth., 1973, 4, (538-541).
40. MONDORF A.W.
Action des aminosides et des céphalosporines sur le tube
proximal du rein humain.
Paris 1978, Nouv. Presse Méd. (3835-3837).
41. NOGARO J.
Etude de la pharmacocinétique de la gentamycine. Application
à la prescription et à la surveillance du traitement chez
l'insuffisant rénal.
Thèse de médecine. Toulouse 1977.
42. PECHERE J.C.
Tolérance rénale de la gentamycine au cours des traitements
prolongés.
Gaz. Méd. de France, 1973, (67-69).
43. PINEL J., HECKER Cl., TROTOUX J.
Tolérance cochléaire de la gentamycine dans les traitements
prolongés.
Gaz. Méd. de France, 1973.
44. RAHAL J. et Coll.
Intrathecal and intramuscular gentamicin in meningitis.
New Engl. J. Med., 1974, 290, (1394-1398).
45. REGAMEY C., SCHABERG D., KIRBY W.
Inhibitory effect of heparin on gentamicin concentration in
blood.
Antimicrob. Agents Chemoth., 1972, 4, (329-332).

46. REGAMEY C., WALDVOREL F.A.
Application des lois de la pharmacocinétique aux antibiotiques.
47. RENAUD F.
Pharmacocinétique de la gentamycine.
Thèse de médecine. Lyon 1974.
48. RIFF and JACKSON
Pharmacology of gentamicin in man.
J. inf. deas., 1971, 124, sup. (S. 98-105).
49. RITSCHER W.A.
Handbook of basic pharmacokinetics. 1976.
Hamilton.
50. ROBERT E., WINTERS et Coll.
Relation between dose and levels of gentamicin in blood.
J. inf. deas. 1971, 124, sup.
51. RUDHART M., BLANCHARD P., FABRE J.
Accumulation et persistance des aminosides dans le parenchyme rénal.
Nouv. Presse Méd., 1978, (3819-3823).
52. SCHENTAG J.J., JUSKO W.J.
Renal clearance and tissue accumulation of gentamicin.
Clin. Pharmacol. Ther., 1977.
53. SCHENTAG J.J., CUMBO T.J. and Coll.
Tissue persistence of gentamicin in man.
J.A.M.A., 1977
55. SCHENTAG J.J.
Accumulation des aminosides dans les tissus. Etude comparative de la gentamycine et de la tobramycine chez des malades aux reins sains.
Nouv. Presse Méd., Paris 1978, (3824-3829).
56. SCHONFELD H., GRENZACH.
Antibiotics and chemotherapy.
Pharmacokinetics, vol. 25, 1978. Editor Schönfeld.

57. SMITHIVAS et Coll.

The use of gentamicin in peritoneal dialysis. Pharmacologic results.

J. inf. des., 1971, 124, (77-88). supl.

58. TANCREDE

Administration de la gentamycine par voie sous-cutanée.

Comparaison avec la voie I.M.

Gaz. Méd. France, 1973, (103-108).

59. THOMPSON W.L.

Néphrotoxicité de la gentamycine et de la tobramycine chez le chien. Comparaison après perfusion continue et injection intra-veineuse unique.

Nouv. Presse Méd., Mars 1978, (3830-3835)

60. VACHON F., TREMOLIERES F., MANUEL C.

Tolérance rénale de la gentamycine.

Gaz. Méd. France, 1973.

61. WEINSTEIN M.J., LUEDEMANN, ODEN, WAGNAN.

Gentamicin a new broad spectrum antibiotic complex.

Antimicrobial Agents and Chemother., 1963.

62. WHELTON A.

Prédiction de la toxicité des aminosides.

Nouv. Presse Méd., 1978, (3838-3843).

63. WITCHITZ J.

Mode d'action et mécanisme de résistance des aminosides.

Revue de Méd., Décembre 1978, XIX, (2474-2479).

64. WITCHITZ J., MANUEL C., VACHON F.

Les aminosides.

La Revue du Praticien, Octobre 1977, XXVII, n° 45.

